

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1959

THÈSE

965

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Christian BATISSE

Né le 9 Janvier 1930, à Paris-VI^e

Présentée et soutenue publiquement le

195

**CONTRIBUTION A L'ETUDE CLINIQUE
D'UN NOUVEL ANTIBIOTIQUE :
LA KANAMYCINE**

Président : M. BROUET, Professeur

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1959

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : BATISSE

Prénom : CHRISTIAN

Date de soutenance :

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque)

BATISSE (CHRISTIAN) —
Contribution à l'étude clinique
d'un nouvel antibiotique : la
Kanamycine. — Paris, Imp. R.
Foulon, 1959, in-8°, XII-49 p.,
1 sch.

(Thèse Médec. (Etat), Paris,
1959, N°).

BATISSE (CHRISTIAN) —
Contribution à l'étude clinique
d'un nouvel antibiotique : la
Kanamycine. — Paris, Imp. R.
Foulon, 1959, in-8°, XII-49 p.,
1 sch.

(Thèse Médec. (Etat), Paris,
1959, N°).

BATISSE (CHRISTIAN) —
Contribution à l'étude clinique
d'un nouvel antibiotique : la
Kanamycine. — Paris, Imp. R.
Foulon, 1959, in-8°, XII-49 p.,
1 sch.

(Thèse Médec. (Etat), Paris,
1959, N°).

BATISSE (CHRISTIAN) —
Contribution à l'étude clinique
d'un nouvel antibiotique : la
Kanamycine. — Paris, Imp. R.
Foulon, 1959, in-8°, XII-49 p.,
1 sch.

(Thèse Médec. (Etat), Paris,
1959, N°).

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1959

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Christian BATISSE

Né le 9 Janvier 1930, à Paris-VI^e

Présentée et soutenue publiquement le

195

**CONTRIBUTION A L'ETUDE CLINIQUE
D'UN NOUVEL ANTIBIOTIQUE :
LA KANAMYCINE**

Président : M. BROUET, Professeur



PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1959

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Brocq (P.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Chevallier (P.), Debré (R.), Donzelot (E.), Gastinel (P.), Guillaïn (G.), Halphen (E.), Harvier (P.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuéjoul (P.), Laroche (G.), Laubry (C.), Lévy-Solal (E.), Lhermitte (J.), Lian (C.), Lœper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Mulon (P.), Olivier (E.), Richet (C.), Strohl (A.), Tanon (L.), Velter (E.).

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESSEUR Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie (<i>chaire à titre personnel</i>)	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUIVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique (Inst. G. Roussy)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon SICARD (A.)
	Cochin QUÉNU (J.)
	Hôtel-Dieu MÉNÉGAUX (G.)
	Saint-Antoine GOSSET (J.)
	Salpêtrière MOULONGUET (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DE GAUDART D'ALLAINES (F.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	ALAJOUANINE (T.)
Cliniques médicales	Broussais DE GENNES (L.)
	Cochin JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Hôtel-Dieu BARIÉTY (M.)
	Lariboisière SOULIÉ (P.)
	Pitié DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine KOURILSKY (R.)

Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Cliniques obstétricales	LACOMME (M.)
	N...
	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laënnec)	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	SÈNÈQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)	FEY (B.)
Electrophysiologie médicale (<i>chaire à titre personnel</i>)	DJOURNO (A.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène des collectivités (<i>chaire à titre personnel</i>)	DEPARIS (M.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOLLE (H.)
Médecine légale	PIÉDELIÈVRE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LENÈGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (<i>chaire à titre personnel</i>)	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	N...
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN (R.)
Pharmacologie et matière médicale	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.)
Physiologie (<i>chaire à titre personnel</i>)	BARGETON (D.)
Physique médicale	DOGNON (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale	PATEL (J.)
Thérapeutique	BROUET (G.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

MM.		MM.	
Anatomie	{ CABROL (C.)	Anesthésiologie .	VOURC'H (G.)
	{ COUINAUD (C.)	Bactériologie	{ NÉVOT (A.) <i>pr. s. ch.</i>
	{ OLIVIER (G.)		{ BARBIER (P.)
Anatomie pathologique	{ GAUTHIER-VILLARS		{ CHRISTOL (D.)
	{ (Mlle P.) <i>pr. s. ch.</i>		{ TOURNIER (P.)
	{ BUSSER (F.)	Biochimie médicale	{ DESGREZ (P.) <i>pr. s. ch.</i>
	{ GOUYGOU (Ch.)		{ POLONOVSKI (J.) <i>m. conf.</i>
	{ ORCEL (L.)		{ SCHAPIRA (G.) <i>m. conf.</i>
	{ PAILLAS (J.)		

MM.

Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.) <i>m. conf.</i>
Carcinologie	{ DENOIX (P.) MATHE (G.)
Dermato-Syphiligraphie .	DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie . . .	LEDOUX-LEBARD (G.)
Embryologie	Tuchmann-Duplessis (H.)
Hématologie	{ BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.)
Histologie	{ COUJARD (R.) <i>pr. s. ch.</i> MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie	CORNET (A.)
Hygiène	{ BOYER (J.) <i>pr. s. ch.</i> CORRE-HURST (Mme L.)
Maladies infectieuses .	{ BASTIN (R.) DUPONT (V.)
Médecine légale	{ DEROBERT (L.) <i>pr. s. ch.</i> HADENGUE (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)
Médecine du travail . . .	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie . . .	DAVID (M.)
Neurologie	LHERMITTE (F.)
Obstétrique	{ GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophthalmologie . . .	{ BRÉGEAT (P.) SARAUX (H.)
Orthopédie	{ JUDET (R.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-laryngologie . .	DEBAIN (J.)
Parasitologie	{ BRUMPT (L.C.) <i>pr. s. ch.</i> CHABAUD (A.) BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GERMAIN (A.) LAURENCE (G.) <i>agr. per</i> LORTAT-JACOB (J.-L.) LOYGUE (J.) MERCADIER PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)

MM.

Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale .	{ CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LEPER (J.) MAURICE (J.) PLAS (F.) RICHET (G.)
Pathologie médicale	{ AUSSANNAIRE (M.) BOUR (H.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CASTAIGNE (P.) <i>m. conf.</i> CATINAT (J.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) FREZAL (J.) HOUSSET (E.) LAROCHE (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) NICK (J.) PEQUIGNOT (H.) <i>m. conf.</i> ROYER (P.) WOLFROMM (R.)
Pédiatrie-Puériculture . .	{ JOSEPH (R.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.)
Pharmacologie	{ LEVY (Mlle J.) <i>pr. s. ch.</i> BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	{ PARROT (J.) <i>pr. s. ch.</i> DEJOURS (P.)
Physique médicale	GOUGEROT (L.) <i>m. conf.</i>
Pneumo-Phtisiologie . . .	KREIS (B.)
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DUCHÉ (D.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	{ CERNÉA (P.) CHAPUT (Mme A.) <i>m. conf. agr.</i> GRELLET (M.)
Thérapeutique	{ CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.)
Urologie	QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.)	Clinique neuro- rhumatologique	DE SÈZE (S.)
	AMELINE (A.)		GRASSET (J.)
	HUGUIER (J.)	Clinique obstétricale	LEPAGE (F.)
	LÉGER (L.)		MAYER (M.)
	OLIVIER (C.)		MERGER (R.)
	PADOVANI (P.)		RAVINA (J.)
	POILLEUX (F.)	Clinique ophtalmologique	DESIGNES (P.)
	ROUX (M.)		OFFRET (G.)
	VERNE (J.-M.)	Clinique O.R.L.	MADURO (R.)
	HAGUENEAU (J.) <i>pr. s. ch.</i>		
Clinique médicale	BOUDIN (G.)	Clin. pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
	CONTE (M.)		
	DOMART (A.)	Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
	MILLIEZ (P.)		
	PERRAULT (M.)	Clinique urologique	KUSS (R.)
	RAMBERT (P.)		
	THIEFFRY (S.)		
	TURIAF (J.)		

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) <i>prof. sans chaire</i>
Biochimie médicale	ETTORI (J.) <i>prof. à titre personnel</i>
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) <i>prof. sans chaire</i>

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaires	Mme BEURLAND (H.), Mlles CHAINTREUIL (G.), HURÉ (A.)

Conservateur, chargé de la direction de la Bibliothèque	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), GOICHON (A.-M.)
Bibliothécaires	Mme CONTET (J.), Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

A MA MÈRE

A MA FEMME

A TOUS MES PARENTS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR G. BROUET

Professeur de la Chaire de Thérapeutique
à la Faculté de Médecine de Paris
Chevalier de la Légion d'Honneur

*Qui a bien voulu nous faire l'honneur de
présider cette thèse.
Hommages respectueux.*

AU DOCTEUR DURET

Médecin de l'Hôpital Bon-Secours

AU DOCTEUR LACORNE

Médecin-Adjoint de l'Hôpital Bon-Secours

A TOUS LES MÉDECINS QUI, PAR LEUR ACCUEIL DANS
LEURS SERVICES, M'ONT PERMIS D'ÉCRIRE CETTE THÈSE

MONSIEUR LE DOCTEUR GUILLON

MONSIEUR LE DOCTEUR GODDÉ

MONSIEUR LE DOCTEUR GALMICHE

MONSIEUR LE DOCTEUR PERROT

MONSIEUR LE DOCTEUR KERVAREC

MONSIEUR LE DOCTEUR MILLOT

A TOUS MES MAITRES DES HOPITAUX

A TOUS MES AMIS MÉDECINS

LA KANAMYCINE

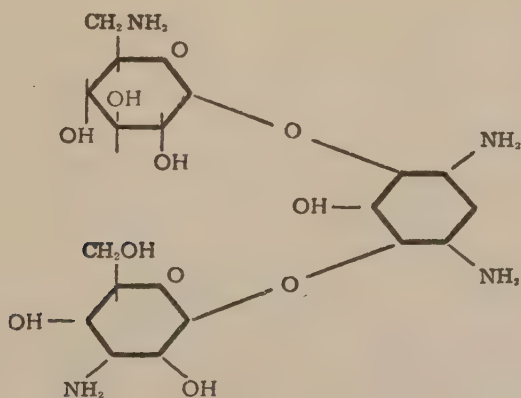
Isolée par UMEZAWA et collaborateurs à Tokio, en 1957, d'une souche de *Streptomyces kanamyceticus*, la Kanamycine possède un large spectre antibactérien qui couvre la plupart des germes Gram + et Gram — et *Mycobacterium tuberculosis*.

Elle se caractérise par son activité sur la majorité des micro-organismes devenus résistants aux antibiotiques usuels, notamment le staphylocoque.

PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES

La Kanamycine est un antibiotique basique, donnant des sels bien cristallisés. On utilise couramment le sulfate. Il se présente sous forme de poudre cristalline blanche, très soluble dans l'eau. Le pH des solutions est compris entre 7,8 et 8,2, stable dans les conditions normales d'utilisation.

UMEZAWA, MAEDA, OGAWA et CRON ont établi que la molécule de Kanamycine est constituée de deux sucres reliés à la désoxy-2-streptamine. La Kanamycine répond à la formule développée suivante (CRON) :



Diverses études ont également mis en évidence l'existence de la Kanamycine B, plus active expérimentalement mais plus toxique que la Kanamycine A.

DOSAGE

Les doses de Kanamycine sont des doses pondérales, la posologie étant de l'ordre de 1 gramme par vingt-quatre heures pour un adulte de poids moyen. Elle peut être également dosée par la méthode de diffusion en gélose, le germe test étant le *B. subtilis* A.T.C.C. 6633. C'est ce dosage qui a été utilisé pour déterminer les concentrations de Kanamycine en microgrammes par millilitre dans le sang et l'urine.

TOXICITE AIGUE

Elle est légèrement inférieure à celle de la Streptomycine.

La dose létale (D.L. 50) mesurée chez la souris est :

- par voie intra-veineuse de 316 mg/kg ;
- par voie intra-péritonéale de 1.679 mg/kg ;
- par voie sous-cutanée de 1.648 mg/kg.

Les doses thérapeutiques chez l'homme étant comprises entre 15 et 30 mg/kg, la marge de sécurité semble donc considérable, de cinquante à cent fois la dose utilisée.

TOXICITÉ CHRONIQUE

Elle a été étudiée chez la souris, le rat, le lapin, le chat et le chien par différents auteurs. Ceux-ci estiment que :

— Les doses importantes de Kanamycine, de l'ordre de 100 mg/kg par jour, prolongées pendant plusieurs mois, n'entraînent aucune perturbation de la croissance des animaux et de leur aspect clinique.

— Des doses plus importantes entraînent des phénomènes toxiques voisins de ceux observés avec la Streptomycine ou la Néomycine. Les troubles rénaux sont les premiers à apparaître, dans le temps : albuminurie, hématurie, puis anurie.

— Au cours des traitements prolongés, une atteinte de la huitième paire est notée chez le rat et le chat. La Dihydrostreptomycine, administrée à la même dose, provoque des troubles cochléaires analogues, mais plus précoces. Chez le chat, l'administration prolongée

de Kanamycine (100 mg/jour) pendant vingt-cinq semaines entraîne des désordres vestibulaires dans 20 % des cas. La Streptomycine, à la même dose, amène les mêmes troubles entre la deuxième et la sixième semaine.

— A doses plus importantes (200 mg/jour), la Kanamycine provoque plus précocement que la Streptomycine, des perturbations vestibulaires chez tous les animaux.

N'ayant eu à l'utiliser que pour des traitements de courte durée (sauf dans un cas particulier), nous n'avons jamais observé d'atteinte de la huitième paire, ni d'altération du culot urinaire.

RÉSORPTION DIFFUSION — ÉLIMINATION

CHEZ L'ANIMAL

Administrée par voie intra-musculaire ou sous-cutanée, la Kanamycine est rapidement absorbée, de façon d'ailleurs très comparable à la Streptomycine ou à la Dihydrostreptomycine. Par contre, administrée par voie orale, la Kanamycine traverse, dans une proportion insignifiante, la barrière intestinale.

Elle diffuse bien dans l'ensemble des tissus et appareils. TISCH note en particulier le passage de l'antibiotique dans la bile et dans le liquide céphalo-rachidien.

Elle est excrétée rapidement par l'urine après injection, soit intraveineuse, soit intramusculaire. En vingt-quatre heures, 79 % environ de la dose totale administrée est retrouvée dans les urines (TISCH).

CHEZ L'HOMME

Les caractéristiques d'absorption, de diffusion et d'excrétion de la Kanamycine obtenues chez l'animal sont confirmées.

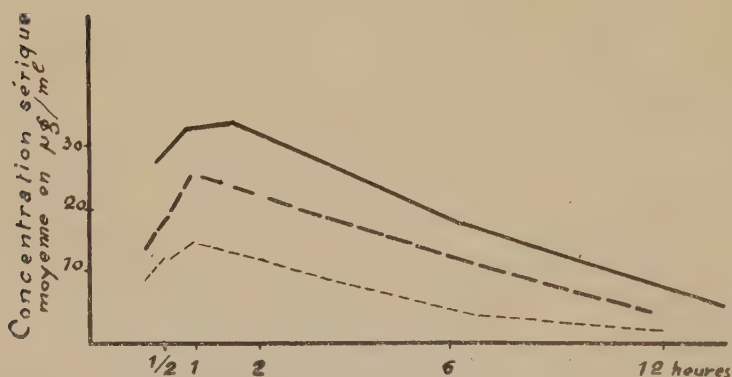
C'est ainsi que WELCH, en particulier, d'une étude portant sur 88 sujets, conclut à la rapidité et à l'importance des taux sanguins obtenus une heure après l'administration par voie parentérale. Ceux-ci baissent assez rapidement mais restent bactéricides pour un grand nombre de germes pendant huit heures environ. Ces conclusions sont résumées dans le tableau ci-après :

La diffusion de la Kanamycine chez l'homme est bonne dans l'ensemble, les concentrations en antibiotiques sont importantes dans le foie, les reins et les muscles. Elles le sont moins au niveau de l'os,

du cœur et du cerveau (BUNN). Elle ne passe que très faiblement dans le liquide céphalo-rachidien (BOGER).

L'excrétion de la Kanamycine se fait, chez l'homme, principalement par le rein. Elle est rapide : en vingt-quatre heures, une importante proportion de la Kanamycine est retrouvée dans les urines :

- 70 % pour une dose initiale de 0,25 g
- 64 % « « « « 0,50 g
- 51 % « « « « 1 g



Courbes comparées de trois groupes de sujets ayant reçu une injection unique de 0,25, 0,5 et 1 mg de Kanamycine

L'élimination, toutefois chez l'adulte, semble être essentiellement glomérulaire (BOGER).

Les résultats obtenus chez l'enfant sont quelque peu différents et, d'après BERGER, une sécrétion tubulaire de la Kanamycine peut exister, le glomérule jouant cependant le rôle principal.

Dans tous les cas, administrée par voie buccale, la résorption de la Kanamycine peut être considérée comme pratiquement nulle chez l'homme comme chez l'animal.

ACTIVITÉ ANTI-BACTÉRIENNE

SPECTRE MICROBIEN

In vitro, la Kanamycine se montre active vis-à-vis d'une grande variété de germes Gram + et Gram —. Son spectre, d'après GOUREVITCH, est résumé dans le *tableau ci-contre*.

<i>Micro-organismes</i>	<i>Mcg/ml</i>
<i>Aerobacter aerogenes</i>	2,8
<i>Alcaligenes faecalis</i>	3,1
<i>Bacillus anthracis</i>	1,1
<i>Bacillus cereus</i>	3,1
<i>Bacillus cereus</i> var. <i>mycoïdes</i> PCI 213	3,1
<i>Bacillus circulans</i> ATCC 9961	1,25
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	0,25
<i>Brucella bronchiseptica</i>	3,1
<i>Candida albicans</i> n° 520	1.000,0
<i>Clostridium welchii</i>	200,0
<i>Corynebacterium xerosis</i>	1,4
<i>Diplococcus pneumoniae</i>	11,2
<i>Escherichia coli</i> ATCC 8739	15,6
<i>Gaffkya tetragena</i>	1,25
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1,0
<i>Lactobacillus acidophilus</i> ATCC 4356	25,0
<i>Lactobacillus casei</i> ATCC 4646	50,0
<i>Micrococcus pyogenes</i> var. <i>aureus</i> 209 P	0,25
<i>Mycobacterium</i> sp. n° 607	0,31
<i>Neisseria</i> sp.	2,5
<i>Proteus</i> sp. n° 28017	15,6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	62,5
<i>Salmonella enteritidis</i> ATCC 4432	1,6
<i>Salmonella gallinarum</i>	1,6
<i>Salmonella paratyphi</i> A	1,6
<i>Salmonella paratyphi</i> B	6,25
<i>Salmonella pullorum</i>	0,8
<i>Salmonella schottmuelleri</i>	12,5
<i>Salmonella typhosa</i>	3,9
<i>Sarcina lutea</i> ATCC 10054	3,9
<i>Serratia marcescens</i> (Université de Wisconsin)	3,1
<i>Serratia marcescens</i> (Yale)	6,25
<i>Shigella dysenteriae</i>	1,6
<i>Shigella paradysenteriae</i>	1,6
<i>Shigella sonnei</i>	3,1
<i>Streptococcus agalactiae</i> ATCC 1077	25,0
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> ATCC 9926	3,1
<i>Streptococcus faecalis</i> PCI 1305	31,3
<i>Streptococcus mitis</i> ATCC 9811	100,0
<i>Streptococcus pyogenes</i> C-203	50,0
<i>Streptococcus sanguis</i> ATCC 1056	50,0
<i>Vibrio comma</i>	0,8

MODE D'ACTION

La Kanamycine se montre avant tout bactéricide, en particulier sur les germes en phase de croissance (GOUREVITCH). Utilisant la méthode de CHABBERT, ANDRIEU et MONNIER estiment que, quelle que soit la souche étudiée, l'écart entre la concentration minimale inhibitrice et la concentration minimale bactéricide est très faible, de l'ordre de 2 ; l'action bactéricide s'exerce donc à des concentrations peu élevées.

Ces auteurs, de même que WELCH, insistent sur l'absence complète du rôle inhibiteur du sérum sur l'activité de la Kanamycine. Les C.M.I. sont identiques en bouillon pur ou additionné de sérum (jusqu'à 50 %).

Ainsi, la Kanamycine est particulièrement active sur les micro-organismes Gram —, à l'exclusion cependant du pseudomonas qui est le plus souvent résistant. Vis-à-vis des proteus, la Kanamycine présente une action bactériostatique (C.M.I. = $3/30/\text{cm}^3$) et une action bactéricide, sans différence appréciable selon les différents types biochimiques (LUTZ).

— Sur les germes Gram +, la Kanamycine est en général active, sans toutefois l'être de façon systématique, sur le streptocoque et le pneumocoque.

— Les anaérobies et les levures sont toujours hautement résistants à la Kanamycine, si bien que cet antibiotique a pu être utilisé (HEWITT) dans la sélection des milieux en laboratoire.

STEENKEN et collaborateurs ont montré que la croissance *in vitro* du B.K., souche H 37 Rv, est inhibée par la Kanamycine à la concentration de $2,5/\text{cm}^3$ en milieu de Duboc et à $10/\text{cm}^3$ en milieu de Proskauer et Beck.

Par rapport aux antibiotiques actuellement usuels (Novobiocine, Erythromycine, Tétracycline, Chloramphénicol, Streptomycine et Pénicilline), la Kanamycine se comporte comme un antibiotique nouveau et autonome (ANDRIEU et MONNIER).

ACTIVITE ANTI-STAPHYLOCOCCIQUE

En raison de la difficulté du traitement des staphylococcies, il nous a paru intéressant de citer à part les travaux de WELCH, WRIGHT, WEINSTEIN et STAFFA, concernant l'étude comparée de l'action de la Kanamycine et de la Néomycine sur des cultures de staphylocoque doré.

Les auteurs ont étudié onze cultures dont trois étaient modérément résistantes à la Pénicilline et quatre l'étaient complètement.

Ils ont constaté que si la Néomycine était meilleur bactériostatique, par contre la Kanamycine s'avérait meilleur bactéricide, ainsi que le montre le tableau suivant :

	<i>Effet bactériostatique en microgramme par ml</i>		<i>Effet bactéricide en microgramme par ml</i>	
	<i>Kanamycine</i>	<i>Néomycine</i>	<i>Kanamycine</i>	<i>Néomycine</i>
L'effet se situe suivant les cas entre :	2/4	0,5/1	2/7,8	1/31,2

Signalons également les travaux de GRIFFITH et OSTRANDER, portant sur l'action anti-staphylococcique de différents antibiotiques. Ces auteurs ont isolé 794 souches de staphylocoque provenant de 38 hôpitaux. Ils ont étudié le pouvoir antibiotique par la méthode des disques.

Les concentrations d'antibiotiques par disque ont été les suivantes : Kanamycine, 30 μg ; Pénicilline, 2 à 10 unités ; Tétracycline, 5 à 30 μg ; Chloramphénicol, 5 à 30 μg ; Erythromycine, 2 à 15 μg ; Novobiocine, 5 à 30 μg ; Dihydrostreptomycine, 10 à 50 μg ; Néomycine, 5 à 30 μg ; Bacitracine, 2 à 10 unités ; Nitrofurantoïne, 100 μg .

<i>Antibiotiques</i>	<i>Résistant</i>		<i>Modérément résistant</i>		<i>Sensible</i>	
	Nb	%	Nb	%	Nb	%
Kanamycine	4	0,5	34	4,3	756	95,2
Pénicilline	637	80,2	34	4,3	123	15,5
Tétracycline	519	65,4	9	1,1	266	35,5
Chloramphénicol	167	21,0	58	7,3	569	71,7
Novobiocine	15	1,9	152	19,1	627	79,0
Néomycine	1	0,1	159	20,0	634	79,9
Erythromycine	365	46,0	13	1,6	416	52,4
Dihydrostreptomycine	464	58,4	45	5,7	285	35,9
Bacitracine	26	3,3	366	46,1	402	50,6
Nitrofurantoïne	6	0,8	32	4,0	756	95,2

RESISTANCE BACTERIENNE

— La résistance acquise est lente, progressive, peu importante et beaucoup moins rapide que celle observée avec la Pénicilline.

Elle est lente et régulière pour le staphylocoque, plus irrégulière et plus lente pour l'entérocoque.

— La résistance croisée est étudiée en particulier par KUNIN et ANDRIEU : la résistance acquise *in vitro* de la Kanamycine ne s'accompagne pas d'une diminution de la sensibilité des germes vis-à-vis de la Pénicilline, des tétracyclines, de la Spiramycine, de la Carbomycine, de la Novobiocine et de la Bacitracine, mais les souches de staphylocoque en particulier, devenues résistantes à la Kanamycine, montrent une résistance croisée à la Streptomycine, à la Néomycine et à la Framycétine.

— Par ailleurs, les souches devenues résistantes à la Néomycine, le sont en général également à la Kanamycine, tandis que les souches devenues résistantes à la Streptomycine ne présentent, que dans la moitié des cas environ, une résistance croisée mineure à la Kanamycine.

— En ce qui concerne le B.K., les souches résistantes au P.A.S., à la Streptomycine, à l'I.N.H. et à la Streptovaricine, sont sensibles à la Kanamycine (STEENKEN, YANAGISAWA).

ASSOCIATIONS ANTIBIOTIQUES

Pour ANDRIEU et MONNIER d'une part, GOUREVITCH d'autre part :

— L'association Kanamycine - Erythromycine ou Kanamycine-Bacitracine a un effet indifférent.

— L'association à la Tétracycline ou au Chloramphénicol entraîne un léger effet synergique.

— L'association Kanamycine - Pénicilline manifeste une notable synergie, cette constatation est faite aussi bien sur les staphylocoques (action synergique s'exerçant même en présence des concentrations minimales de Pénicilline, pouvant, peut-être, s'expliquer par une inhibition de la pénicillinase), sur les entérocoques (synergie légère mais nette), sur les colibacilles dans la moitié des cas étudiés, que sur le proteus, où l'association montre une synergie régulière (les concentrations de pénicilline étant élevées mais inférieures aux concentrations minimales inhibitrices).

INFECTIONS EXPERIMENTALES

HUNT estime que la Kanamycine, injectée par voie intramusculaire, protège les souris antérieurement infectées par voie intrapéritonéale

avec *Staphylococcus aureus*, *Proteus vulgaris*, *Diplococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*. Par contre, la protection est minime vis-à-vis du streptocoque hémolytique.

La Kanamycine se montre, chez la souris, également active par voie intramusculaire au cours des infections staphylococciques chroniques (administration intraveineuse).

Au cours de la tuberculose expérimentale du cobaye, YANAGISAWA et STEENKEN ont montré que la Kanamycine, administrée par voies sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse, avait une action notable, un peu moins importante que celle de la Streptomycine ou de l'I.N.H. Des conclusions semblables ont été établies par les premières études expérimentales françaises (BROUET).

TOLÉRANCE

La Kanamycine n'entraîne aucun phénomène toxique hépatique, cardiovasculaire ou hématologique.

Les cas de dermatites, de fièvre médicamenteuse, d'éosinophilie restent isolés, banaux et réversibles.

TRAITEMENTS DE COURTE DUREE

Au cours des traitements de courte durée, aucune altération notable des fonctions rénale ou cochléaire n'est enregistrée en clinique.

DAVIES, d'une étude portant sur 80 malades, conclut au pourcentage faible d'incidents secondaires minimes.

FINEGOLD estime que la Kanamycine utilisée par lui chez 81 malades possède une toxicité minime, à la posologie de 15 mg/kg.

RUTENBURG, chez 48 malades chirurgicaux, administre la Kanamycine. Celle-ci est généralement bien tolérée.

FINLAND également, faisant le point actuel sur la Kanamycine, estime que les effets secondaires sont légers et les signes de toxicité vrais, rares.

Chez l'enfant et le vieillard, la tolérance de la Kanamycine est particulièrement bonne.

C'est ainsi que RILEY, dans une série de 36 enfants de trois à cinq ans, ne signale aucun phénomène toxique notable après un traitement de sept jours en moyenne, à la dose quotidienne de 15 à 40 mg/kg.

— De même, d'une étude portant sur 144 enfants traités pendant sept jours en moyenne par la Kanamycine, à la dose de 25 à 50 mg/kg

par jour, THERMAN conclut d'une part à l'efficacité de l'antibiotique et, d'autre part, à son taux mineur de toxicité.

— HIRSCH a utilisé la Kanamycine sans inconvénient durant une dizaine de jours chez une quinzaine de vieillards atteints pour la plupart d'hypertension, d'artériosclérose, de troubles circulatoires, d'affection cardiaque, d'insuffisance rénale, de diabète.

TRAITEMENTS DE LONGUE DUREE

Au cours des traitements de longue durée, par contre, peuvent apparaître des phénomènes secondaires divers :

Irritation rénale avec cylindres, hématies, albumine et leucocytes. Dans de rares cas, ont été observés : oligurie, augmentation du taux de l'urée sanguine, de l'azote non protéique, de la créatinine sérique.

De tels signes n'ont pas été notés chez les enfants, mais seulement chez les adultes, en particulier chez ceux atteints d'affections chroniques. Ces symptômes sont réversibles et disparaissent avec la cessation de la kanamycinothérapie. En conséquence, chez les malades atteints d'une affection rénale antérieure ou de troubles de l'excrétion rénale, il est nécessaire de réduire la dose quotidienne.

La diminution de l'acuité auditive, tant subjective qu'objective (audiométrie), est notée avec moins de fréquence que les signes d'irritation rénale. Elle apparaît dans la majorité des cas chez des sujets âgés de plus de quarante-cinq ans, particulièrement chez ceux ayant reçu une dose de Kanamycine supérieure à 18 g et atteints d'insuffisance rénale. Par contre, des symptômes d'atteinte vestibulaire sont rarement observés.

Devant l'éventualité de ces incidents secondaires, il est utile, dans les traitements d'une durée excédant dix jours, de surveiller périodiquement le culot urinaire et l'acuité auditive.

VOIES D'ADMINISTRATION

La voie intramusculaire profonde est la plus couramment utilisée. Mais différentes autres modalités d'administration ont été notées par certains auteurs :

- Voie sous-cutanée, par THURMAN.
- Perfusion intraveineuse lente par FINEGOLD, THURMAN, RUTENBURG.
- Injection intrapleurale par GREEY, HIGH, YOW et HUANG.

- Administration en aérosol par HIGH, HUANG (posologie quotidienne : 250 mg, deux à quatre fois par jour).
- Administration intrapéritonéale par YOW, PRIGOT, COHN (*).
- Administration locale, soit en pommade par BLAU, RUSSO, soit en irrigations par ICHIKAWA et YOW.
- Administration intrathécale par GREEY.
- Administration intraventriculaire par YOW.

Pour ces divers usages locaux, de même que pour administration intraveineuse, la concentration des solutions employées est, en règle générale, de 2,5 mg de Kanamycine par cm³.

La Kanamycine est localement bien tolérée.

VOIE ORALE

La Kanamycine ne traversant pas, après administration orale, la barrière intestinale, de nombreux cliniciens ont utilisé cette voie avec de bons résultats en pathologie digestive :

- soit pour stérilisation colique avant intervention (COHN, FINE-GOLD);
- soit au cours des infections intestinales, en particulier de l'enfance, comme traitement adjuvant associé à la Kanamycine par voie générale (THURMAN);
- soit au cours des affections hépatiques décompensées, s'accompagnant de troubles neurologiques : la Kanamycine a pu entraîner une diminution de l'ammoniémie et des phénomènes neurologiques (CHALMERS, FALON).

Elle est bien tolérée *per os*. La posologie par cette voie d'administration est en général de 50 mg/kg/jour chez l'enfant au cours des infections intestinales. Elle varie chez l'adulte de 4 g/jour dans la préparation à la chirurgie colique, à 8 à 12 g par jour au cours de certaines affections hépatiques graves.

VOIE INTRAMUSCULAIRE

La Kanamycine est habituellement administrée par voie intramusculaire profonde.

(*) Cependant, son administration intrapéritonéale doit rester prudente : instillation lente par tube de polyéthylène d'une solution avec 0,50 g de Kanamycine dans 20 cm³ d'eau bidistillée. Elle ne doit pas être faite chez les malades anesthésiés ou sous curarisant (COHN, PRIGOT).

La posologie doit toujours rester fonction de la sensibilité du micro-organisme pathogène en cause, de la gravité de la nature de l'infection et de la susceptibilité individuelle du malade.

Cependant, en règle générale, la posologie quotidienne moyenne par voie intramusculaire peut être déterminée ainsi :

- chez l'adulte : 1 à 2 g par jour en deux à trois injections ;
 - chez l'enfant : 20 mg/kg de poids corporel et par jour en deux à trois doses égales ;
 - chez les *vieillards* et les *malades atteints d'insuffisance rénale*, il est nécessaire de diminuer la posologie quotidienne et d'espacer les injections.
-

ETUDE CLINIQUE

Nous avons essayé la Kanamycine dans un certain nombre d'affections.

Nous en donnerons ici, par groupe, les observations et la comparaison avec les études américaines et françaises que nous possédons.

I. — UROLOGIE

• OBSERVATION N° 1 : *Madame T..., E.*, trente-six ans

Est hospitalisée pour pyélonéphrite droite. Dans ses antécédents, nous relevons trois grossesses ayant nécessité trois césariennes. Au cours de la dernière grossesse, elle a déjà fait une pyélonéphrite.

Le 25 mai, elle accusait une douleur au côté droit avec 38° de fièvre. Le 29, elle est hospitalisée avec 40°.

— Cliniquement :

- douleur très vive de la fosse lombaire droite aussi bien spontanément qu'à la palpation ;
- très gros rein palpable ;
- température à 40°8 ;
- état général très altéré.

— Le laboratoire montre, au culot urinaire et antibiogramme :

- de très nombreux polynucléaires ;
- une pullulation de colibacilles sensibles à la Kanamycine ;
- une urée à 0,25.

Dans la formule sanguine, on note 12.600 globules blancs avec 80 % de polynucléaires.

— Le traitement est commencé le 30 mai par 1 g de Kanamycine par jour, à raison de 0,50 le matin et 0,50 le soir.

— Le 31 mai, la fièvre est tombée à 38°.

— Le 2 juin, elle est à nouveau normale et s'y maintiendra jusqu'au 7, date où l'on arrête le traitement.

Un examen clinique en date du 7 juin montre :

- une diminution, cliniquement très importante, du volume rénal ;
- la cessation complète de toutes les douleurs ;
- un culot urinaire montre : de rares polynucléaires, pas de germes à la culture ;
- urée : 0,25 ;
- la numération globulaire : 4.270 globules blancs avec 62 % de polynucléaires.

• OBSERVATION N° 2 : *Monsieur D...*, soixante-dix-huit ans

Hospitalisé pour anémie hypochrome et moelèna, avait depuis longtemps une importante diverticulose duodénale.

Présente au cours de son séjour à l'hôpital, un épisode de colibacillose urinaire avec pyurie, dysurie, pollakiurie.

Le culot urinaire montre :

- quelques leucocytes ;
- pullulation de colibacilles, sensibles à la Kanamycine.

L'urée (0,45) étant pratiquement normale, on pratique un traitement par la Kanamycine à raison de 1 g par jour pendant trois jours.

Un culot refait deux jours après ce traitement ne décèle plus aucun germe. Les signes cliniques ont disparu. L'urée est inchangée.

• OBSERVATION N° 3 : *Madame L...*, soixante-dix-sept ans

Hospitalisée pour pleurésie gauche d'origine cardiaque, avec cœur refoulé à droite, arythmie complète. Fièvre à 38°.

Cette malade est maintenue sous traitement par Streptomycine, Cortancyl, Digitaline.

— Le 17 août, alors que le traitement est inchangé :

- on trouve des urines purulentes, dans lesquelles le laboratoire trouve de très nombreux polynucléaires, mais pas de germes ;
- une urographine intraveineuse montre une nette hydronéphrose.

— Le 31 août, on renouvelle l'examen du culot urinaire qui, cette fois, montre une véritable purée de colibacilles sensibles, *in vitro*, au : Chloramphénicol, à la Streptomycine et à la Kanamycine ; résistant aux autres antibiotiques.

La malade étant à la Streptomycine, on décide d'ajouter 1 g de Kanamycine par jour pendant trois jours.

Les urines sont alors macroscopiquement claires, mais le culot décèle encore la présence d'assez nombreux colibacilles, toutefois en quantité bien inférieure à la première fois.

On renouvelle donc une cure de trois jours de Kanamycine après avoir supprimé la Streptomycine.

— Le 16 septembre, un nouvel examen des urines ne décèle plus aucun germe, ni polynucléaire.

L'urée s'est constamment maintenue entre 0,35 et 0,45.

• OBSERVATION N° 4 : *Madame B...*, quatre-vingt-trois ans

Hospitalisée pour infarctus¹ du myocarde datant de quatre mois.

— Le 15 avril : urines purulentes avec pollakiurie et dysurie.

L'examen du culot montre :

— d'innombrables leucocytes ;

— de nombreux bacilles, identifiés par culture à un « paracoli », sensibles à la Kanamycine.

La fièvre se maintient aux environs de 37°5-38°.

Cette malade a reçu un traitement par la Kanamycine à raison de 1 g par jour pendant trois jours.

— Le troisième jour, la température est revenue à la normale et au culot urinaire on ne trouve plus que :

— de rares leucocytes ;

— pas de germe.

Il est à noter que l'urée, qui était à 0,55 avant le traitement, était à 0,70 après cet épisode. Toutefois, elle est spontanément revenue à la normale huit jours après la fin du traitement.

• OBSERVATION N° 5 : *Madame T...*, quarante ans

Hospitalisée pour « grippe trainante ».

Avait effectivement contracté une incontestable grippe quinze jours avant son hospitalisation. Depuis, elle avait fait trois clochers thermiques à 39°, correspondant à l'émission d'urines troubles avec brûlures à la miction. L'urée est à 0,50. La malade est très asthénique.

Un culot urinaire montre :

— d'innombrables leucocytes ;

— une pullulation de bacilles, identifiés par culture à des colibacilles, sensibles à la Kanamycine.

Cette malade a reçu un traitement par Kanamycine à raison de 1 g par jour pendant trois jours.

Dès le second jour, on observe un retour à la normale de la température, qui se maintient à 37° pendant les trois semaines de son hospitalisation avant sa sortie.

Le culot urinaire ne montrait alors plus aucun germe et l'urée était à 0,43.

CONCLUSION

Dans les 5 cas traités, nous avons obtenu 5 succès. Il est à noter qu'il s'agissait d'infections à colibacilles, franches. Ce qui concorde bien avec les résultats des auteurs américains qui notent toujours d'excellents résultats lorsqu'il n'y a pas d'autres germes associés.

Citons également les travaux de VIGNERON qui obtint 7 succès sur 9 cas traités, les 2 échecs étant : l'un chez un malade porteur de

lésions exclues : pour l'autre, il s'agissait d'une association colibacilles-staphylocoques.

Dans nos observations, il ne nous a été donné d'étudier que des affections à colibacilles. Signalons que :

— En Amérique, DOUGHERTY, RUTENBURG, ICHIKAWA signalent des résultats intéressants dans le traitement de l'élément infectieux surajouté aux cancers des voies urinaires. Ainsi que comme couverture au moment des interventions urologiques.

MARMELL obtint également de bons résultats dans les urétrites gonococciques.

— En France, VIGNERON obtint des résultats remarquables dans les staphylococcies urinaires et sur les proteus, mais signale par contre son inefficacité sur les pyocyaniques et les entérocoques.

D'une manière générale, tous les auteurs s'accordent à reconnaître que les meilleurs résultats s'obtiennent lorsque *Micrococcus pyogenes*, *Escherichia coli* ou *Aerobacter aerogenes* sont les agents étiologiques.

II. — GYNÉCOLOGIE

Nous rapporterons ici 4 cas de fausses-couches à la suite de manœuvres abortives.

• OBSERVATION N° 1 : *Madame B... L.*, vingt et un ans

Hospitalisée le 17 juin 1959 pour fausse-couche avec infection utéro-annexielle.

— Etat général mauvais. Température à 40°.

— Abdomen légèrement douloureux à la palpation sus-pubienne.

— Vagin plein de caillots.

— Col médian, postérieur, largement ouvert.

— Utérus de la taille d'un pamplemousse, rétroversé, rétrofléchi, douloureux.

— Annexes très douloureuses.

Cette malade es mise à la Kanamycine, 2 g par jour pendant deux jours, avec sérum antitétanique.

— Le 19 juin : col ouvert, placenta mobile à l'orifice cervical, curetage. La température était alors revenue à 37°2.

— Le 24 juin : l'examen montre un abdomen souple, non douloureux, un utérus rétroversé, des annexes peu douloureuses, de volume normal.

• OBSERVATION N° 2 : *Madame H... J.*, vingt-six ans

Hospitalisée pour fausse-couche le 22 juin 1959.

— Douleur hypogastrique.

— Col médian effacé ; placenta dans le col.

- Utérus de la taille d'un pamplemousse.
- Cul-de-sac douloureux ; annexes non perçues.

Traitement : curetage + S.A.T. + Kanamycine, 2 g par jour pendant trois jours.

On ne note aucune modification de la température qui se maintient à la normale. L'état général est excellent, mais la malade sort sur sa demande le 27 juin, empêchant tout examen de sortie.

• OBSERVATION N° 3 : *Madame B... M.*, vingt-sept ans

Hospitalisée le 19 juin 1959 pour fausse-couche avec infection utéro-annexielle.

- Région hypogastrique douloureuse.
- Col effacé, perméable ; placenta dans le col.
- Utérus de la taille d'un melon, très douloureux.
- Etat général médiocre.
- Fièvre à 38°5.

On pratique alors un curetage en même temps que la malade est mise au traitement par la Kanamycine, 2 g par jour pendant trois jours, plus sérum antitétanique.

Le 25 juin, la température est revenue à la normale le troisième jour et s'y maintient.

- L'abdomen est souple, indolore.
- L'utérus de la taille d'une orange.
- Les annexes très légèrement douloureuses.

• OBSERVATION N° 4 : *Madame C... L.*

Hospitalisée le 17 juin 1959 pour fausse-couche avec infection utéro-annexielle.

- Température à 38°.
- Placenta dans le col.
- Utérus douloureux, de la taille d'un pamplemousse.
- Annexes très douloureuses.

On pratique alors un curetage, sérum antitétanique et 2 g par jour de Kanamycine pendant trois jours.

On observe un retour immédiat de la température au-dessous de 37°.

Sort le 23 juin :

- Abdomen souple, indolore.
- Col médian ; utérus de la taille d'une orange.
- Annexes peu douloureuses, de volume normal.

CONCLUSION

Il est difficile de donner un avis formel car, si la Kanamycine dans les observations n°s 1 et 3 a eu une action très nette sur l'élément

infectieux assez sévère, dans les autres cas il faut reconnaître que le simple curetage amène le plus souvent des résultats identiques.

Signalons enfin que RUTENBURG cite 2 cas : l'un de septicémie post-abortive, l'autre de péritonite pelvienne, qui ont été guéris par la Kanamycine ; alors que les traitements par : Pénicilline, Streptomycine, Erythromycine et Chloramphénicol, avaient échoué.

III. — OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

• OBSERVATION N° 1 : *Enfant L...*, douze ans

Cet enfant est amené à l'hôpital pour une rhinorrhée purulente très importante avec céphalée.

— A la radio, le sinus gauche est opaque et le droit douteux.

— Hospitalisé, on installe un drainage permanent avec lavage à la Kanamycine (1 g dans 10 cm³) deux fois par jour.

— Ce traitement est prolongé pendant six jours.

Revu par la suite, on note une disparition complète des signes cliniques, pas de pus à l'examen direct et la radio montre des sinus libres.

• OBSERVATION N° 2 : *Enfant M...*, dix ans

Amené à la consultation pour rhino-pharyngite, avec rhinorrhée purulente très abondante, accompagnée d'une adénopathie sous-angulo-maxillaire.

— Cette rhinorrhée dure depuis des mois, les traitements antérieurs ayant échoué.

— Un Proetz lipiodol montre une opacité des deux sinus maxillaires.

— On pratique alors un traitement par la Kanamycine, à raison de 2 Proetz par semaine. Cinq séances en tout (à raison de 1 g de Kanamycine pour 10 cm³ de sérum physiologique à chaque fois).

A la fin de ce traitement, on trouve à l'examen un nez très propre, une disparition complète de l'adénopathie sous-angulo-maxillaire.

• OBSERVATION N° 3 : *Enfant B...*, treize ans

Amené à la consultation pour rhinorrhée purulente.

— La radio montre une opacité des deux sinus.

— Traitement par Proetz à la Kanamycine (1 g dans 10 cm³).

— On note dès la troisième séance une importante fluidification du pus qui diminue d'abondance.

N'ayant pas revu cet enfant, il est difficile de conclure.

• OBSERVATION N° 4 : *Enfant L... M.*

Amené à la consultation pour rhinorrhée purulente très abondante.

— On commence alors une série de Proetz à la Kanamycine, qui dès la troisième séance amènent une nette amélioration (fluidification et diminution du pus).

Le traitement est interrompu par les vacances.

— Cet enfant est revu en septembre pour rechute. Une nouvelle série de 5 Proetz amène alors la guérison.

• OBSERVATION N° 5 : *Madame A... L.,* trente et un ans

Venue consulter pour rhinorrhée purulente durant depuis trois mois, rebelle à tout traitement.

— Un Proetz lipiodol montre une importante hyperplasie des muqueuses.

— On institue alors un traitement par Proetz à la Kanamycine qui amène la même amélioration que dans les observations précédentes.

Il n'est pas possible de conclure, cette malade ayant cessé de venir avant la fin du traitement.

• OBSERVATION N° 6 : *Monsieur C... J.,* quarante ans

Venu consulter pour sinusite avec rhinorrhée purulente connue depuis des années.

— On institue un traitement par Proetz à la Kanamycine.

— L'habituelle amélioration est notée au bout de trois séances. Mais ce malade cesse de se présenter, ce qui ne permet pas de conclure.

• OBSERVATION N° 7 : *Enfant D... A.-M.,* quatre ans

Opéré des amygdales-végétations, fait le deuxième jour après l'intervention une poussée thermique à 39°5.

— On institue alors un traitement par la Kanamycine pendant trois jours, à raison de 0,35 g par jour.

— Au bout de ce traitement, la température est revenue à la normale et l'état local est satisfaisant.

Il n'a pas été observé de rechute dans les jours suivants.

• OBSERVATION N° 8 : *Monsieur A... A.,* vingt-cinq ans

Hospitalisé pour angine phlegmoneuse avec dysphagie totale.

— L'examen montre l'existence de :

— énormes amygdales ;

— un important trismus ;

— une température à 38°-39°.

Parallèlement, on note un écoulement de l'oreille droite qui dure depuis plusieurs années, avec surdité.

— Le malade est mis au traitement par la Kanamycine, à raison de 1 g par jours, les deux premiers jours ; puis 1,50 g pendant cinq jours.

— Cliniquement, on note :

— au bout du troisième jour de traitement, une importante amélioration locale avec disparition de la dysphagie et du trismus :

— la température cependant se maintient encore, le cinquième jour, aux environs de 37°5 pour ne revenir sub-normale qu'au septième jour.

Ce malade a été opéré par la suite et l'otorrhée persistante s'est expliquée par l'existence d'un cholestéatome avec des lésions d'ostéite et une ébauche d'évidement spontané.

• OBSERVATION N° 9 : *Monsieur D...*, trente ans

Vient consulter pour sinusite maxillaire gauche.

Ce malade a déjà fait, en juin-juillet, un premier épisode traité par ponctions, lavages et injections locales de Chloramphénicol.

Il revient en septembre pour une rechute avec rhinorrhée purulente extrêmement abondante et céphalée tenace.

— A la ponction, on retire un pus :

— caséeux ;

— extrêmement fétide ;

— hyper-abondant.

— Le traitement institué est le suivant : ponction, lavage et instillation de 1 g de Kanamycine dans la cavité sinusienne.

— La deuxième ponction est pratiquée quarante-huit heures après. On retire un liquide encore légèrement sale, mais :

— inodore ;

— simplement louche ;

sans aucune comparaison avec la première ponction.

L'amélioration est d'ores et déjà considérable. On remet 1 g de Kanamycine.

— A la troisième ponction, le liquide est clair, les signes fonctionnels ont disparu, les fosses nasales sont propres. La rhinorrhée a cessé totalement.

CONCLUSION

La Kanamycine nous paraît intéressante en O.R.L. car son spectre couvre la plupart des germes Gram + et —, les affections O.R.L. étant le plus souvent à flore mixte où dominent les Gram —.

— RILEY signale d'intéressants résultats dans les otites moyennes, notamment à proteus.

— RUTENBURG signale une observation d'un enfant ayant présenté une amygdalite et pharyngite purulente à streptocoque hémolytique.

lytique. Le traitement par la Pénicilline ayant échoué, la Kanamycine est mise en route et amène une cédation de la fièvre en quarante-huit heures. Guérison clinique et bactériologique en huit jours.

— En ce qui nous concerne, nous l'avons principalement essayé dans les sinusites maxillaires. Dans tous les cas, que le mode d'administration soit en Proetz ou en ponction, nous avons noté une rapide amélioration, sans provoquer d'intolérance locale.

Les doses utilisées ont été de :

- pour les Proetz : 1 g de Kanamycine pour 15 à 20 cm³ de sérum physiologique ;
- pour les ponctions : 1 g dans les 3 cm³ de la présentation commerciale.

IV. — PNEUMOPHTISIOLOGIE

• OBSERVATION N° 1 : *Monsieur A...*, soixante et un ans

Ce malade est un vieil emphysémateux, déjà hospitalisé plusieurs fois, car il fait fréquemment des foyers de broncho-alvéolite avec fièvre et expectoration très abondante.

Il est hospitalisé le 14 juin 1959 avec :

- une température à 38° ;
- une toux importante ramenant une expectoration purulente hyper-abondante ;
- une vitesse de sédimentation à 95-120 ;
- une numération-formule montrant 13.600 globules blancs.

— Le traitement par : Rovamycine, Pénicilline, Chloramphénicol, n'a amené aucun résultat notable, en particulier l'expectoration est restée aussi abondante et la fièvre s'est maintenue.

L'examen histologique et biologique de cette expectoration révèle la présence d'une flore extrêmement variée comprenant : des cocci Gram + et —, de nombreux bacilles Gram +. Toutefois, les germes dominants étant les cocci Gram +, on en fait l'isolement, la culture et l'antibiogramme qui montrent une nette sensibilité à la Kanamycine.

— Le 7 juin, apparition d'un pneumothorax localisé à droite ; qui s'est résorbé spontanément.

— Le 20 juin, on institue un traitement par la Kanamycine, à raison de 1 g par jour en deux fois.

Dès le 30, on note :

- une nette diminution de l'abondance de l'expectoration et une reprise de l'état général assez nette ;
- ce malade est apyrétique à partir du quinzième jour du traitement.

L'examen biologique de son expectoration montre dès lors une très nette diminution des cocci Gram + du type staphylocoque par rapport au précédent examen. Toutefois, on note la présence de nombreux streptocoques, entérocoques, pneumocoques.

Mais l'on sait que ces trois derniers germes sont en général résistants à la Kanamycine (travaux américains : GOUREVITCH).

Toutes les recherches de B.K. (examen direct, Loewenstein, inoculation au cobaye) sont restées négatives.

Ce malade quitte l'hôpital le 7 août :

- il est en très bon état général, a repris 8 kg ;
- il est apyrétique ;
- son expectoration se réduit à un crachat le matin, alors qu'elle était de 90 à 100 cm³ à son entrée.

La dose totale de Kanamycine a été de 28 g. Nous n'avons noté aucune modification du taux de l'urée.

• OBSERVATION N° 2 : *Monsieur S...*

Ce malade est hospitalisé pour dyspnée aiguë asthmatiforme avec bronchorrhée.

Asthmatique de longue date, il fait depuis un an de nombreux épisodes de surinfection.

— Le 16 juin 1959, on se trouve en présence d'une nouvelle broncho-alvéolite avec :

- température à 37°5-38° ;
- toux ;
- expectoration purulente très abondante : 200 à 300 cm³.

L'examen des crachats et la culture montrent la présence de très nombreux germes, essentiellement des cocci Gram + et —, les Gram — étant particulièrement sensibles à la Kanamycine.

— Un traitement est alors institué par la Kanamycine à raison de 1 g par jour.

— Le septième jour du traitement, la fièvre est tombée, le malade est apyrétique.

— L'expectoration a considérablement diminué d'abondance.

Malheureusement, ce malade sort sur sa demande, ce qui empêche une nouvelle culture et l'éventuelle association à la Kanamycine d'un autre antibiotique actif sur les Gram +.

• OBSERVATION N° 3 : *Monsieur G...*, quarante-cinq ans

Ancien malade, traité depuis longtemps pour sinusite maxillaire et bronchorrhée chronique.

Suivi depuis janvier 1958 et maintenu sous traitement par cures de Pénicilline-Streptomycine.

Lorsque, en octobre 1959, son état général s'altère, il perd 9 kg et fait une hémoptysie.

Il présente en outre des signes évidents d'imprégnation éthylique avec :

- gros foie ;
- insomnie ;
- tremblement des extrémités ;
- subictère des conjonctives ;

A son entrée, il présente :

- une température à 37°5-38° ;
- de très gros râles disséminés dans tout le champ pulmonaire droit ;
- à la radiographie, une image parenchymateuse du type broncho-pneumonie, qui n'a pas régressé à quinze jours d'antibiotiques.

A l'examen, on note un facies coloré avec varicosité des pommettes, un hippocratisme digital, une toux ramenant une expectoration verdâtre très abondante (150 cm³ par jour).

- Cœur normal.
- Système nerveux : réflexes vifs, sensibilité et force musculaire normales.

Des examens de laboratoire sont alors pratiqués :

- urée : 0,25 ;
- vitesse de sédimentation : 5-19 ;
- pas de B.K. à l'examen direct après homogénéisation ;
- numération-formule sanguine : 5.400.000 G.R. ; 13.000 G.B. ; 77 % de polynucléaires ; 4 éosinophiles ; 16 lymphocytes.

L'examen cyto-bactériologique de l'expectoration montre de nombreux cocci type staphylocoque et streptocoque.

L'antibiogramme est le suivant :

<i>Germes type streptocoque</i>		<i>Germes type staphylocoque</i>	
Chloramphénicol :	+++	Pénicilline :	±
Pénicilline :	+++	Streptomycine :	—
Streptomycine :	+++	Chloramphénicol :	±
Terramycine :	+++	Terramycine :	—
Tétracycline :	+++	Tétracycline :	—
Auréomycine :	+++	Auréomycine :	±
		Rovamycine :	++++
		Erythromycine :	++++
		Oléandomycine :	++++
		Cathomycine :	++++

Au su de cet antibiogramme, on commence un traitement par Pénicilline-Streptomycine qui n'amène aucune modification, ni de l'expectoration, ni de la courbe thermique.

Le 29 septembre 1959, est pratiquée une nouvelle culture et un antibiogramme à la Kanamycine qui se montre active, particulièrement sur les germes Gram — et les cocci type staphylocoque.

— Un traitement par la Kanamycine est alors commencé à raison de 1 g par jour.

— Après onze jours de traitement, le volume de l'expectoration, qui était au départ de 100 cm³ par jour, est passé à 35 cm³. La température, par contre, est peu modifiée, ce qui, une fois encore, correspond à la présence d'une flore multiple.

On associe donc la Pénicilline qui est, *in vitro*, plus active sur les germes du type setreptocoque que la Kanamycine.

Cette association paraît avoir amené un renforcement de la thérapeutique, l'expectoration étant devenue minime au bout de sept jours.

• OBSERVATION N° 4 (*) : *Monsieur M...*, soixante-sept ans

Ce malade est porteur depuis des années d'une silicose.

Il a déjà fait plusieurs séjours à l'hôpital pour tuberculose pulmonaire, dont il a toujours interrompu intempestivement le traitement avant terme.

Il rentre de nouveau à l'hôpital le 16 juillet, cette fois pour impossibilité de marcher, avec douleur dorsale importante.

Son état général est mauvais :

- amaigrissement ;
- fièvre à 38° avec poussées à 40° ;
- dyspnée très importante ;
- douleurs dorsales vives.

Le laboratoire montre la présence de très nombreux B.K. à l'examen direct.

En présence de la radio qui montre, outre des images pulmonaires importantes, des signes ostéo-articulaires nets, on pose le diagnostic de tuberculose pulmonaire avec mal de Pott dorsal.

Un antibiogramme du B.K. le montre franchement résistant aux trois antibiotiques classiques : P.A.S., Isoniazide, Streptomycine.

On essaie alors un traitement par le Trécator ; prolongé dix jours, ce traitement ne semble amener aucune modification.

Le 23 juillet, est commencé un traitement par la Kanamycine (Trécator maintenu). On observe alors :

- un retour de la température à la normale le 7 août, soit quatorze jours après le début du traitement ;
- une reprise de l'état général et du poids.

Trois tubages (le 31 août, le 1^{er} et le 3 septembre) sont négatifs après homogénéisation.

CONCLUSION

— Si nous excluons l'observation concernant la tuberculose, nous remarquons, dans les 3 cas envisagés de broncho-alvéolite, que nous

(*) Nous citons ici cette observation bien qu'elle n'entre pas dans le cadre de notre étude, puis nous n'avons pas envisagé le traitement des tuberculoses. Il nous a paru intéressant de la citer, malgré son caractère fractionnaire, en raison de la résistance du B.K. en cause aux antibiotiques usuels et de la stérilisation de l'expectoration obtenue au bout d'un mois de traitement.

avons obtenu, sinon une guérison complète, du moins une nette amélioration, qui n'avait pas été obtenue par les autres antibiotiques.

Néanmoins, il s'agissait dans les cas envisagés de germes multiples dont tous ne sont pas sensibles à la Kanamycine, ce qui explique les résultats partiels. Nous concluons cependant en insistant sur l'intérêt d'une association Kanamycine - Pénicilline, qui couvre un très large spectre et qui, nous en avons déjà parlé, est une association à effet potentialisateur. Cette association a été utilisée dans l'observation n° 3 avec des résultats intéressants.

La Kanamycine apparaît donc ici comme un antibiotique « relayant » la Streptomycine lorsque les germes en cause sont devenus résistants à celle-ci.

— Les travaux américains de HIGH, HUANG, GREY et RUTENBURG font ressortir un très gros intérêt de la Kanamycine dans le traitement des pneumonies à staphylocoque, proteus et colibacille, alors que les autres antibiotiques s'étaient montrés inactifs.

— En ce qui concerne les travaux concernant la tuberculose, le recul nécessaire n'est pas encore suffisant pour déterminer la place exacte de la Kanamycine dans l'arsenal anti-tuberculeux. Toutefois, il semble que cet antibiotique soit indiqué :

- chez les malades résistants aux anti-tuberculeux classiques ;
- pour précéder, accompagner et suivre les interventions chirurgicales en milieu tuberculeux.

V. — PÉDIATRIE

• OBSERVATION N° 1 : *Enfant B...*, onze mois

Hospitalisé le 18 juin pour syndrome fébrile avec vomissements, déshydratation. Cet enfant, âgé de onze mois, pèse à son entrée 6,400 kg.

Il a perdu en huit jours, 1,500 kg.

A l'examen, on note :

- une fièvre élevée : 39°5-40° ;
- perte de l'appétit ;
- vomissements très importants ;
- gémit sans arrêt.

Par ailleurs, cet enfant est un rachitique évident avec :

- bourrelet épiphysaire ;
- chapelet costal.

Le 26 juin, l'état général est extrêmement grave avec :

- dyspnée intense ;
- tirage ;

- écoulement nasal purulent ;
- œdème hémorragique des lèvres et du pharynx ;
- numération globulaire : formule sanguine : 27.000 G.B.

Puis soudainement :

- apparition d'une cyanose ;
- convulsions ;
- gros râles bronchiques ;

font craindre une issue fatale, nécessitant la mise en route d'une réanimation.

Durant toute cette période, le traitement avait été le suivant :

- Tétrasyulfamide du 25 au 26 juin ;
- Auréomycine du 23 au 26 juin.

On pratique un prélèvement de gorge qui décèle la présence de pyocyaniques en grand nombre. De même, une coproculture montre la présence également de pyocyanique associé à des staphylocoques.

L'antibiogramme pratiqué sur ces deux germes montre une résistance à tous les antibiotiques, à l'exception de la Novobiocine, de la Néomycine et de la Kanamycine.

On commence alors un traitement par la Kanamycine à raison de 140 mg par jour en deux fois.

Dès le deuxième jour de ce traitement, on note :

- un retour de la température à la normale ;
- une reprise nette de l'état général ;
- ainsi que la remontée de la courbe de poids.

On ajoute alors de la Néomycine pour compléter le traitement et combattre plus efficacement l'infection intestinal.

Jusqu'au 23 juillet, date de sa sortie de l'hôpital, l'enfant reste apyrétique, prend régulièrement du poids.

Il sort en parfait état, ayant reçu au total 27 injections de 140 mg de Kanamycine, soit une dose totale de 3,780 g.

• OBSERVATION N° 2 : *Enfant H...*, treize jours

Hospitalisé le 13 juin, pour infection ombilicale à staphylocoques doré.

A son entrée, il pèse 2,400 kg, est né à terme, mais depuis 5-6 jours :

- il vomit à tous ses repas ;
- perds du poids ;
- température à 39°.

Il a reçu depuis sa naissance un allaitement mixte, sein et lait Guigoz demi-écrémé.

A l'examen, il présente une infection ombilicale nette avec, à la culture de la sérosité, présence d'assez nombreuses colonies de staphylocoques doré, sensibles à la Kanamycine.

Il reçoit alors un traitement par la Kanamycine à raison de 60 mg par jour.

Dès le second jour, on note :

- une reprise du poids : 150 g en deux jours ;
- une disparition des vomissements ;
- une retour de la température à la normale.

Le traitement est complété par la modification du régime alimentaire. Il est mis au lait concentré sucré.

A sa sortie, il est parfaitement normal. L'état de l'ombilic est satisfaisant. Il n'y a plus de germes au prélèvement local.

Sort le 15 juillet ayant reçu 17 injections de Kanamycine, soit au total 1,02 g.

CONCLUSION

Ces 2 observations nous paraissent concorder avec les travaux déjà connus, du moins en ce qui concerne l'action très nette de la Kanamycine sur le staphylocoque doré.

En particulier, nous citerons les travaux de :

— HIGH, qui a traité 20 pneumopathies de l'enfant, à staphylocoque, avec de très bons résultats dans 17 cas.

— GREY, qui a obtenu un succès complet chez un enfant porteur d'une fibrose kystique du pancréas et atteint d'une très sévère infection pulmonaire à staphylocoques.

— YOW, qui a traité une septicémie à staphylocoque doré chez un nouveau-né de cinq jours avec un succès complet en dix jours.

— BUNN, qui a traité 2 endocardites à staphylocoque par l'association Pénicilline - Kanamycine.

— HUANG, qui obtint 9 résultats remarquables, 8 améliorations légères, au cours de 17 épisodes pulmonaires aigus apparus chez des enfants atteints de fibrose kystique du pancréas et dont les germes en cause étaient :

- le staphylocoque dans 7 cas ;
- le pyocyanique dans 4 cas ;
- et une flore mixte (pyocyanique, staphylocoque) dans les autres cas.

Remarquons que cet auteur a associé à la voie intramusculaire l'administration de Kanamycine en aérosols.

VI. — BRUCELLOSE

Nous avons eu l'occasion de traiter un cas de brucellose avec un résultat intéressant. En voici l'observation :

• *Monsieur H...*, soixante-deux ans

Hospitalisé le 13 avril, ce malade s'est toujours montré très actif jusqu'à quelques semaines avant son entrée.

Puis brusquement : très abattu, confus.

Il semble que cet état se soit installé dans les huit jours ayant précédé son admission.

A l'examen :

Malade en très mauvais état général :

- pâle ;
- sueurs très abondantes ;
- dyspnée au moindre effort ;
- interrogatoire presque impossible.

Semble avoir présenté un syndrome d'allure dysentérique : 6 selles par jour, liquides, noirâtres.

Aurait un long passé digestif : colite.

A fait de nombreux séjours aux colonies.

On note :

- Déshydratation.
- Chaleur des téguments contrastant avec une température interne à 36°8.
- Cœur sourd.
- Examen neurologique sommaire sans signe notable.

Dans les heures qui suivent :

- une montée de la fièvre à 39°5, alors que le pouls reste aux environs de 90 ;
- une fosse iliaque gauche gargouillante ;
- associés à l'état de prostration ;

font poser le diagnostic de typhoïde.

Le 14 avril, est commencé un traitement par Chloramphénicol (6 comprimés par jour) après avoir fait un prélèvement pour hémoculture et séro-diagnostic.

En même temps, une radio pulmonaire montre un infiltrat non excavé du sommet gauche, et l'on discute la possibilité d'une tuberculose avec dissémination, et ceci d'autant plus qu'il existe un discret syndrome méningé.

A ce moment, le L.C.R. montre : 10 éléments ; 1 g d'albumine.

Le 24 avril, et dans les jours qui suivent, sous l'influence du seul chloramphénicol :

- la température se normalise ;
- l'hémoculture du premier jour s'avère négative ;
- le L.C.R. montre : 17,8 éléments ; 1,20 g d'albumine ;
- le séro-diagnostic de la typhoïde (antigène H) se montre positif à 1/300° pour l'Eberth ;
- une formule sanguine montre : une tette mononucléose à 69 %, sans leucopénie ;
- par ailleurs, 5 tubages, répétés à deux jours d'intervalle, ne montrent aucun B.K. ;
- une inoculation au cobaye et un Lœwenstein s'avèreront par la suite négatifs.

Mais le problème se trouve à nouveau posé, car :

— le séro-diagnostic positif seulement aux antigènes H donne des résultats variables.

Et, si le 1^{er} mai on note :

- L.C.R. normal ;
- plus de fièvre ;
- bon état général ;

il persiste cependant :

- une très nette lymphocytose à 63 % ;
- une persistance des images du sommet gauche ;
- une V.S. à 35-68.

Les explorations digestives ne montrent rien de notable.

Brusquement, le 26 mai :

- reprise de la fièvre à 40° ;
- N.G.F.S. : 2.400 globules blancs ;
- V.S. à 22-50 ;

avec un état général analogue à celui de l'entrée.

Un traitement par Streptomycine, Rimifon, puis Terramycine n'amène pratiquement pas de changement.

En même temps, on fait :

- une intra-dermo réaction à la mëlittine ;
- un séro-diagnostic des brucelloses,

qui s'avèrent tous les deux fortement positifs.

Un traitement par la Kanamycine seule est alors entrepris à la date du 3 juin.

Le 7 juin, la température est revenue à 36°6 où elle se maintient pour se normaliser à 37° le 13 juin.

Il semble donc qu'il s'agisse bien d'une brucellose, étant donné :

- l'allure superposable des deux crises fébriles, à un mois et demi d'intervalle, rapprochées d'une crise semblable retrouvée à l'interrogatoire ;
- la positivité absolue du séro-diagnostic et de l'intra-dermo réaction.

On pense alors que l'image pulmonaire serait due à cette brucellose, ainsi qu'il en est observé de nombreux cas dans la région méditerranéenne.

Le traitement, par 1 g par jour de Kanamycine, à raison de 0,50 g le matin et 0,50 g le soir, est prolongé jusqu'au 15 juillet.

Un bilan pratiqué alors montre :

- qu'il n'y a eu aucun déficit de la huitième paire ;
- aucune variation du taux d'urée sanguine, qui s'est maintenu à 0,35 maximum ;
- que la formule sanguine est redevenue normale ;
- l'état général excellent avec reprise de poids : 61 kg contre 58 kg trois semaines auparavant.

Le malade sort le 15 juillet sans aucun traitement autre que des fortifiants banaux.

Nous avons revu ce malade le 14 septembre, soit trois mois après sa dernière crise. Il était en parfaite santé :

- apyrétique ;

— sa formule sanguine était rigoureusement normale ;

— sa V.S. à 4-16.

Seule l'image pulmonaire inchangée le fait maintenir sous surveillance.

CONCLUSION

Nous ne possédons actuellement que peu de renseignements sur le traitement des brucelloses par la Kanamycine.

Essayée en Amérique par RUIZ et SANCHEZ dans 2 cas, ces auteurs ne signalent pas de résultats nets, la fièvre ayant persisté au delà de quinze jours après le début du traitement ; bien que la Kanamycine soit active, *in vitro*, sur les brucella (FINEGOLD).

Dans le cas dont nous rapportons l'observation, le résultat nous paraît favorable, ayant maintenant un recul de trois mois sans rechute.

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES OBSERVATIONS

NOM	AGE	DIAGNOSTIC	LABORATOIRE	TRAITEMENTS ANTÉRIEURS	RÉSULTATS	DURÉE DU TRAITEMENT	OBSERVATION	MODE D'ADMINISTRATION
Mme T...	36 ans	Pyélonéphrite	Colibacilles Poly ++	0	Excellent	8 jours		Injection I.M. : 1 g par jour
M. D...	78 ans	Colibacillose urinaire	Colibacilles	0	Bon	3 jours		Injection I.M. : 1 g par jour
Mme L...	77 ans	Cystite	Colibacilles Poly ++	0	Assez bon	6 jours	Insuffisance cardiaque 2 cures de 3 jours	Injection I.M. : 1 g par jour
Mme B...	83 ans	Cystite	Colibacilles	0	Bon	3 jours	Élévation transitoire du taux de l'urée	Injection I.M. : 1 g par jour
Mme T...	40 ans	Cystite	Colibacilles Leucocytes	0	Bon	3 jours	Episode apparu au cours d'une grippe assez sévère	Injection I.M. : 1 g par jour
Mme B...	21 ans	Fausse-couche Infection utéro-annexielle	0	0	Bon	3 jours		Injection I.M. : 2 g par jour
Mme H...	26 ans	Fausse-couche Infection utéro-annexielle	0	0	Douteux	3 jours		Injection I.M. : 2 g par jour
Mme B...	27 ans	Fausse-couche Infection utéro-annexielle sévère	0	0	Bon	3 jours	Cédation de la fièvre avant l'évacuation utérine	Injection I.M. : 2 g par jour

TABLEAU RECAPITULATIF DES OBSERVATIONS (Suite)

NOM	AGE	DIAGNOSTIC	LABORATOIRE	TRAITEMENTS ANTERIEURS	RÉSULTATS	DURÉE DU TRAITEMENT	OBSERVATION	MODE D'ADMINISTRATION
Mme C...	24 ans	Infection utéro-annexielle	0	0	Bon	3 jours		Injection I.M. : 2 g par jour
Enfant L...	12 ans	Sinusite purulente	Germes multiples	0	Bon	6 jours		Ponction : 1 g dans 15 cm ³
Enfant M...	10 ans	Rhinopharyngite + sinusite bilatérale	0	Chloramphénicol	Bon	5 séances	Adénopathie sous-angulo-maxillaire	Proetz
Enfant B...	13 ans	Sinusite bilatérale	0	0	Moyen	3 séances	Traitement interrompu prématurément	Proetz
Enfant L...		Sinusite bilatérale	0	0		8 séances	Traitement en 2 séries à 2 mois d'intervalle	Proetz
Mme A...	31 ans	Sinusite bilatérale	0	Chloramphénicol Lavage	Douteux	3 séances	Traitement interrompu	prématurément Proetz
M. C...	40 ans	Sinusite max. bilatérale	0	Framycétine 0	Bon	3 séances		Proetz
Enfant D...	4 ans	Infection sur cicatrice d'amygdalectomie	0	0	Excellent	3 jours		Injection I.M. : 0,35 g par jour

M. D...	30 ans	Sinusite bilatérale	0	Chloramphénicol	Bon	3 séances	3 jours : 1,50 g
M. A...	61 ans	Bronchite chronique	Cocci Gram + et — Bacilles Gram +	Pénicilline Streptomycine Rovamycine	Assez bon	28 jours	Ponction Injection I.M. : 1 g par jour
M. S...	45 ans	Broncho-alvéolite chez un asthmatique	Cocci Gram + et —	Pénicilline Streptomycine	Assez bon	7 jours	Injection I.M. : 1 g par jour
M. G...	45 ans	Bronchorrhée chronique	Streptocoque Staphylocoque	Pénicilline Streptomycine	Assez bon	28 jours	Ethylque Association Pénicilline- Kanamycine Injection I.M. : 1 g par jour
M. M...	67 ans	Tuberculose pulmonaire Mal de Pott dorsal	B.K. +++	Streptomycine Rimifon P.A.S.		35 jours	Stérilisation de l'expectoration Injection I.M. : 1 g par jour
Enfant B...	11 mois	Rhinopharyngite + diarrhée infectieuse	Pyocyanique Staphylocoque	Tétrasyulfamide Auréomycine	Bon	27 jours	Néomycine orale associée Injection I.M. : 140 mg par jour
Enfant H...	13 jours	Infection ombilicale à staphylocoque	Staphylocoque	0	Bon	17 jours	Injection I.M. : 60 mg par jour
M. H...	62 ans	Brucellose	Intra-dermo + Séro-diag. +	Chloramphénicol	Bon	42 jours	Image pulmonaire associée Injection I.M. : 1 g par jour

CONCLUSIONS

D'après ces observations, nous remarquerons plusieurs points :

I. — Tout d'abord, la Kanamycine nous paraît être un intéressant appoint en thérapeutique, étant donné son activité incontestable sur les germes facilement résistants aux autres antibiotiques. Et nous pensons en particulier aux staphylocoques.

Par ailleurs, son spectre microbien, très voisin de celui de la Streptomycine, en fait un antibiotique de relais, permettant aux cliniciens une nouvelle association à effet potentialisateur : Kanamycine-Pénicilline.

II. — Nous noterons également que l'action bactéricide se manifeste le plus souvent extrêmement rapidement, avec disparition des signes cliniques entre vingt-quatre et quarante-huit heures. Fait notable : l'arrêt rapide du traitement n'entraîne pas de rechute.

III. — Nous avons également remarqué qu'il n'apparaît pas, même chez des malades maintenus assez longtemps au traitement, de signes de fatigue générale, comme c'est souvent le cas pour les autres antibiotiques.

IV. — En ce qui concerne la TOXICITÉ (dont nous avons déjà dit qu'elle est réelle et à surveiller dans les traitements prolongés), nous n'avons pas eu, en ce qui nous concerne, à essayer sur des malades nécessitant de très longues séries de piqûres. La majorité de nos cas s'échelonnent entre trois et sept jours, le traitement le plus long ayant été de quarante-deux jours.

Nous n'avons noté :

— *Aucun signe d'intolérance locale*, en particulier la douleur à l'injection n'existe pas, si celle-ci est faite suffisamment profonde. La technique des Proetz en O.R.L. convient très bien.

le produit étant fluide et facile à diluer : localement, il n'a jamais donné lieu à aucune remarque ; il est inodore, sans aucun goût désagréable.

- *En ce qui concerne le rein*, nous n'avons, pour notre part, noté qu'une seule fois une élévation (transitoire) de l'urée.
- *Nous n'avons jamais observé d'atteinte de la huitième paire* (du moins cliniquement, n'ayant pas eu la possibilité de faire des audiogrammes ; les traitements étant d'ailleurs très au-dessous des doses considérées comme risquant de provoquer des signes toxiques), bien qu'ayant fait des traitements, fort brefs il est vrai, chez des cardiaques, des vieillards et un éthylique.

V. — La Kanamycine nous apparaît donc en thérapeutique des AFFECTIONS AIGUES comme un antibiotique facilement maniable et d'une incontestable efficacité.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
BROUET

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

- ANDRIEU (G.), MONNIER (J.) et BOURSE (R.). — Un nouvel antibiotique : la Kanamycine. Etude expérimentale « in vitro ». (*Presse Méd.*, 4 novembre 1959, 67 : 718-719.)
- ANDREW (M.L.) and WEISS (P.J.). — Solubility of antibiotic in twenty-four solvents. (*Antibiotics and Chemotherapy*, May 1959, 9 : 277-279.)
- Antibiotic (The) age. (*Medical Newsmagazine*, October 1958, 2 : 34-37.)
- Antibiotic progress report. (*Medical Newsmagazine*, November 1958, 2 : 60.)
- Antibiotic spectrum of kanamycin. (*Quarterly Progress Report of the VA-AF Study on the Chemotherapy of Tuberculosis*, April 1958, 13 (1) : 16.)
- BALTCH (A.). — Review of new knowledge in study and therapy of infectious diseases. (*N.Y. State J. Med.*, June 15, 1958, 58 : 2025-2030.)
- BERGER (S.H.) and WEHRLE (P.F.). — Kanamycin serum levels in infants and children. (*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, September 30, 1958, 76 (Art. 2) : 136-139.)
- BERGER (S.H.), BERGSTROM (W.H.) and WEHRLE (P.F.). — Renal clearance of kanamycin in children. (*Antibiotic Ann.*, 1958-1959, pp. 684-686.)
- BERMAN (L.B.) and KATZ (S.). — Kanamycin nephrotoxicity. (*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, September 30, 1958, 76 (Art. 2) : 149-156.)
- BETTAG (O.L.), PLOTKE (F.) and WROBLEWSKI (G.K.). — Treatment of the typhoid carrier state with kanamycin. A preliminary report. (*Antibiotics Ann.*, 1958-1959, pp. 721-724.)
- BLAU (S.), KANOF (N.B.) and ROGIN (J.R.). — Kanamycin (topical) in pyoderma. (*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, September 30, 1958, 76 (Art. 2) : 228-229.)
- BOGER (W.P.) and GAVIN (J.J.). — Kanamycin : its cerebrospinal fluid diffusion, renal clearance, and comparison with streptomycin. (*Antibiotics Ann.*, 1958-1959, pp. 677-683.)
- BOWEN (J.F.), JONES (J.M.), NASK (E.S.), RILEY (E.A.), SIMPSON (D.G.) and McCLEMENT (J.H.). — Clinical experience with kanamycin in chronic pulmonary tuberculosis. (*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, September 30, 1958, 76 (Art. 2) : 163-165.)

- BUNN (P.A.), BALTCH (A.). — Treatment of staphylococcal and gram-negative bacillary infections with kanamycin. (*Clin. Research*, April 1958, 6 (2) : 279-280.)
- BUNN (P.A.), BALTCH (A.) and KRAJNYAK (O.). — Clinical experiences with kanamycin. (*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, September 30, 1958, 76 (Art. 2) : 109-121.)
- BUNN (P.A.) and BALTCH (A.). — Clinical experiences with kanamycin. (*New Engl. J. Med.*, October 2, 1958, 259 : 659-662.)
- BUNN (P.A.). — The case for kanamycin. (*General Practitioner*, July 1959, 20 : 23.)
- CHALMERS (T.T.), SEBESTYEN (K.) and TIMBERLAKE (W.H.). — The effect of kanamycin on the mental and electroencephalographic abnormalities and tremor in cirrhosis and pulmonary emphysema. (*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, September 30, 1958, 76 (Art. 2) : 188-195.)
- CHANG (Y.T.). — Effects of kanamycin, streptovaricin, paromomycin, novobiocin and ristocetin on murine leprosy. (*Am. Rev. Tuberc. Pulmonary Diseases*, May 1959, 79 : 673-676.)
- Clinical use of kanamycin. — Report from the Conference on Basic and Clinical Research of New Antibiotic, kanamycin, July 10-11, 1958. (*Medical Science*, August 10, 1958, 4 : 159-167.)
- COHN (I., Jr.). — Kanamycin for bowel sterilization. (*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, September 30, 1958, 76 (Art. 2) : 212-213.)
- COHN (I., Jr.) and BEAUCLAIR (B.M.). — Intraperitoneal kanamycin. (*Antibiotics Ann.*, 1958-1959, pp. 981-986.)
- COHN (I., Jr.) and LONGACRE (A.B.). — Preoperative sterilization of the colon. Comparison of various antibacterial agents. IV. (*Antibiotics Ann.*, 1958-1959, pp. 761-769.)
- Kanamycin for intestinal antisepsis. (*Surg., Gynecol., Obstet.*, January 1959, 108 : 100-104.)
- Committee of Chemotherapy for Tuberculosis, I. Donomae, Chairman Clinical studies of kanamycin treatment of pulmonary tuberculosis. (*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, September 30, 1958, 76 (Art. 2) : 166-187.)
- CRON (M.J.), JOHNSON (D.L.), PALERMITI (F.M.), PERRON (Y.), TAYLOR (H.O.), WHITEHEAD (D.F.) and HOOPER (I.R.). — Kanamycin, I. Characterization and acid hydrolysis studies. (*J. Am. Chem. Soc.*, February 5, 1958, 80 : 752-753.)
- CRON (M.J.), FARDIG (O.B.), JOHNSON (D.L.), SCHMITZ (H.), WHITEHEAD (D.F.), HOOPER (I.R.) and LEMIEUX (R.U.). — Kanamycin, II. The Hexosamine units. (*J. Am. Chem. Soc.*, May 5, 1958, 80 : 2342.)
- CRON (M.J.), FARDIG (O.B.), JOHNSON (D.L.), WHITEHEAD (D.F.), HOOPER (I.R.) and LEMIEUX (R.U.). — Kanamycin, IV. The structure of kanamycin. (*J. Am. Chem. Soc.*, August 5, 1958, 80 : 4115.)

- CRON (M.J.), EVANS (D.L.), PALERMITI (F.M.), WHITEHEAD (D.F.), HOOPER (I.R.), CHU (P.) and LEMIEUX (R.U.). — Kanamycin. V. The structure of kanosamine. (*J. Am. Chem. Soc.*, September 5, 1958, 80: 4741-4742.)
- CRON (M.J.), FARDIG (O.B.), JOHNSON (D.L.), PALERMITI (F.M.), SCHMITZ (H.) and HOOPER (I.R.). — The chemistry of kanamycin. (*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, September 30, 1958, 76 (Art. 2): 27-30.)
- CRONK (G.A.) and NAUMANN (D.E.). — Clinical and laboratory studies with kanamycin. (*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, September 30, 1958, 76 (Art. 2): 308-318.)
- The absorption and excretion of kanamycin in human beings. (*J. Lab. Clin. Med.*, June 1959, 53: 888-895.)
- DAVIES (F.). — Clinical evaluation of the new antibiotic: kanamycin. (*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, September 30, 1958, 76 (Art. 2): 129-135.)
- DONOMAE (I.), GOMI (J.), HORAI (Z.), KAIDA (K.), KAWAII (N.), KOMORI (Y.), KITAMOTO (O.), NAITO (M.), OKA (S.), SHIMAMURA (K.) and SUNAHARA (M.). — Clinical studies on the treatment of pulmonary tuberculosis with kanamycin. (*Japan. J. Clin. Tuberc.*, August 1958, 17: 525-541; thru: *Am. Rev. Tuberc. Pulmonary Diseases*, February 1959, 79: 54.)
- DOUGHERTY (L.J.), SENECA (H.) and LATTIMER (J.K.). — Kanamycin in genitourinary infections. (*Antibiotics Ann.*, 1958-1959, pp. 713-720.)
- DUBE (A.H.). — Kanamycin in the treatment of chronic urinary tract infection. (*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, September 30, 1958, 76 (Art. 2): 265-270.)
- Results of kanamycin therapy in chronic urinary tract infections. (*Am. Practitioner and Dig. Treatment*, July 1959, 10: 1165-1169.)
- DUKE (V.J.), KATZ (S.), DONOHUE (R.F.) and FEDORKO (J.). — A critical evaluation of kanamycin in severe infections. (*Antibiotics Ann.*, 1958-1959, pp. 595-604.)
- DUNN (E.). — Highlights of the 17th Veterans Administration — Armed Forces conference on the Chemotherapy of Tuberculosis. (*Antibiotic Med. and Clin. Therapy*, April 1958, 5: 270-272.)
- EISENBERG (G.M.), WEISS (W.) and FLIPPIN (H.F.). — *In vitro* activity against selected problem pathogens. (*Am. J. Clin. Pathol.*, March 1959, 31: 267-272.)
- FALON (W.W.) and FISHER (C.J.). — The effect of kanamycin on blood ammonia levels in cirrhosis. (*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, September 30, 1958, 76 (Art. 2): 196-203.)
- FINEGOLD (S.M.), WINFIELD (M.E.), ARONSOHN (R.B.), HEWITT (W.L.), and GUZE (L.B.). — Clinical experience with kanamycin. (*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, September 30, 1958, 76 Art. 2): 319-347.)
- FINEGOLD (S.M.), WINFIELD (M.E.), NISHIZAWA (A.), KANTOR (E.A.), KVINGE (V.E.) and HEWITT (W.L.). — Clinical evaluation of kanamycin. (*Antibiotics Ann.*, 1958-1959, pp. 606-622.)
- FINEGOLD (S.M.) and KANTOR (E.A.). — Long-term follow-up on ototoxicity and nephrotoxicity of kanamycin. (*Clin. Research*, January 1959, 7: 73-74.)

- FINLAND (M.). — Kanamycin. (*Lancet*, July 26, 1958, 2 : 209-211.)
- Antibiotics for staphylococcal infection. (*Med. Clin. N. America*, September 1958, 42 : 1179-1194.)
 - Summary of the monograph on the basic and clinical research of the new antibiotic, kanamycin. (*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, September 30, 1958, 76 (Art. 2) : 391-408.)
 - The current status of erythromycin, kanamycin, novobiocin, oleandomycin, ristocetin and vancomycin, with particular reference to their use in staphylococcal disease. (Panel discussion.) (*Antibiotic Ann.*, 1958-1959, pp. 1051-1072.)
 - The staphylococcus problem and antistaphylococcal antibiotics. (*General Practitioner*, July 1959, 20 : 114-122.)
- FITZPATRICK (F.K.). — Studies with kanamycin against mycobacterium tuberculosis. (*Can. J. Microbiol.*, June 1959, 5 : 305-309.)
- FROST (J.O.), DALY (J.F.) and HAWKINS (J.E., Jr.). — The ototoxicity of kanamycin in man. (*Antibiotics Ann.*, 1958-1959, pp. 700-707.)
- FUJII (R.). — Clinical use of kanamycin in case of hemophilus infections belonging to pediatric field. (*J. Japan. Med. Assoc.*, 39 (11) : 740.)
- GOUREVITCH (A.), HUNT (G.A.) and LEIN (J.). — Antibacterial activity of kanamycin. (*Antibiotics and Chemotherapy*, March 1958, 8 : 149-159.)
- GOUREVITCH (A.), PUGLISI (T.A.), ROSSOMANO (V.Z.), TYNDA (J.) and LEIN (J.). — Microbiological properties of kanamycin. (*Soc. Am. Bacteriologists, Proc.*, 1958, pp. 93 : M119.)
- GOUREVITCH (A.), ROSSOMANO (V.Z.), PUGLISI (T.A.), TYNDA (J.) and LEIN (J.). — Microbiological studies with kanamycin. (*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, September 30, 1958, 76 Art. 2) : 31-41.)
- GOUREVITCH (A.), TYNDA (J.), PUGLISI (T.A.) and LEIN (J.). — Studies on the mechanism of action of kanamycin. (*Antibiotics Ann.*, 1958-1959, pp. 784-789.)
- GREEY (P.H.) and WIGHTMAN (K.J.R.). — Kanamycin: experience in selected cases. (*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, September 30, 1958, 76 (Art. 2) : 224-227.)
- HAWKINS (J.E., Jr.), FROST (J.O.) and DALY (J.F.). — The ototoxicity of kanamycin in tuberculous patients. (*Conference on Chemotherapy of Tuberculosis*, 18 th, Transactions, February 1959, pp. 339-342.)
- HAWKINS (J.E.). — Ototoxicity of kanamycin. (*Presented at the American Otological Society*, Hot Springs, Virginia, March 1959.) To be published in fall of 1959 in the *Annals of Otolology, Rhinology and Laryngology*, according to the author.
- HERROLD (R.D.) and KARABATSOS (N.). — Kanamycin in urologic practice: preliminary observations. (*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, September 30, 1958, 76 (Art. 2) : 271-273.)
- HEWITT (W.L.) and FINEGOLD (S.M.). — Laboratory studies with kanamycin. (*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, September 30, 1959, 76 (Art. 2) : 122-128.)

- HIGH (R.H.), SARRIA (A.) and HUANG (N.N.). — Kanamycin in the treatment of infections in infants and children. (*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, September 30, 1958, 76 (Art. 2) : 289-307.)
- HIRSH (H.L.). — The clinical use of kanamycin in staphylococcal infections. (*Antibiotics*, 1958-1959, pp. 811-812.)
- The clinical use of kanamycin in staphylococcal infections. (*Sibley Memorial Hospital Alumni Association, Alumni Bulletin*, May 1959, pp. 16-19.)
- HUANG (N.N.), SARRIA (A.) and HIGH (R.H.). — A limited study on the use of kanamycin in patients with fibrocystic disease of the pancreas. (*Antibiotics Ann.*, 1958-1959, pp. 687-691.)
- HUNT (G.A.) and MOSES (A.J.). — Kanamycin treatment of experimental infections, in mice. (*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, September 30, 1958, 76 (Art. 2) : 8187.)
- ICHIKAWA (T.). — Wide applications. (*Medical News*, June 9, 1958, 4: 6.)
- Kanamycin treatment of urinary infections. (*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, September 30, 1958, 76 (Art. 2) : 242-264.)
- KALISH (J.). — Kanamycin. (*Drug and Cosmetic Ind.*, August 1958, 83: 155-157; 229 and 249-253.)
- KANAI (K.) and YANAGISAWA (K.). — Kanamycin in experimental guinea pig tuberculosis. (*Japan. J. Med. Sci. and Biol.*, October 1957, 10: 363-366.)
- KANAI (K.), KATSUYAMA (S.), NAKAJIMA (M.) and YANAGISAWA (K.). — *In vitro* activities of kanamycin against tubercle bacilli. (*Japan. J. Med. Sci. and Biol.*, October 1957, 10: 367-371.)
- KANAI (K.) and YANAGISAWA (K.). — Studies on kanamycin. III. Effect of kanamycin in experimental tuberculosis of guinea pigs. (*Japan. J. Bacteriol.*, January 1958, 13: 1-6; thru: *Am. Rev. Tuberc. Pulmonary Diseases*, August 1958, 78: 45.)
- KANAI (K.), NAKAJIMA (M.) and YANAGISAWA (K.). — Studies on kanamycin. VI. The therapeutic effect of streptomycin and isoniazid in guinea pigs infected with kanamycin resistant tubercle bacilli. (*Japan. J. Bacteriol.*, 1958, 13 (6) : 496-497; thru: *Biological Abstracts*, May 7, 1959, 33: 26885.)
- Kanamycin and raromycin. Two antibiotics with unusual properties. (*Medical Sci.*, December 25, 1957, 2: 17-19.)
- Kanamycin. (*Am. J. Surgery*, February 1958, 95: 42.)
- Kanamycin for resistant staphylococcus infection. (*Medical Science*, April 25, 1958, 3: 479-480.)
- Kanamycin (KM); Study 21. (*Quarterly Progress Report of the VA-AF Study on the Chemotherapy of Tuberculosis*, April 1958, 13 (1) : 3.)
- Kanamycin (KM); Study 21. (*Quarterly Progress Report of the VA-AF Study on the Chemotherapy of Tuberculosis*, July 1958, 13 (2) : 3.)
- Kanamycin (KM); Study 21. (*Quarterly Progress Report of the VA-AF Study on the Chemotherapy of Tuberculosis*, October 1958, 13: 23.)

- Kanamycin, a new antibiotic. (*Am. Profess. Pharmacist*, May 1958, 24 : 371-372.)
- Kanamycin B. (*Chem. Eng. New*, June 9, 1958, 36 : 39.)
- Kanamycin. (*Can. Med. Assoc. J.*, June 15, 1958, 78 : 960.)
- Kanamycin highlights. (*Medical Science*, July 25, 1958, 4 : 103-104.)
- Kanamycin stops staph. (*Chem. Eng. News*, July 28, 1958, 36 : 24.)
- Kanamycin. (*Deut. Med. Wochschr.*, August 1, 1958, 83 (31) : 1343-1344.)
- Kanamycin. (*New Engl. J. Med.*, August 14, 1958, 259 : 352-353.)
- Kanamycin. (*Pharm. J.*, August 16, 1958, 181 : 108.)
- Kanamycin. (*The Star*, September 10, 1958, 18 : 4.)
- Kanamycin. (*Can. Med. Assoc. J.*, September 15, 1958, 79 : 494.)
- Kanamycin (KM) preliminary report. (*Quarterly Progress Report of the VA-AF Study on the Chemotherapy of Tuberculosis*, October 1958, 13 : 42.)
- Kanamycin toxicity. (*Quarterly Progress Report of the VA-AF Study on the Chemotherapy of Tuberculosis*, October 1958, 13 : 58-60.)
- Kanamycin found to be effective against the tubercle bacillus. (*Am. Profess. Pharmacist*, October 1958, 24 : 786.)
- Kanamycin. (*Deut. Med. Wochschr.*, December 19, 1958, 83 (51) : 2298-2302.)
- Kanamycin. (*General Practitioner*, January 1959, 19 : 78.)
- Kanamytrex (Kanamycinsulfat); C.H. Boehringer Sohn. (*Deut. Med. Wochschr.*, February 20, 1959, 84 : XLIII.)
- Kanamycin (see various reports). (*Quarterly Progress Report of the VA-AF Study on the Chemotherapy of Tuberculosis*, April 1959, 14, 1.)
- Kantrex. (*Drug Topics*, August 18, 1958, 102 : 33.)
- Kantrex. (*Am. J. Surgery*, July 1958, 96 : opp. 16.)
- Kantrex. Antibiotic, kanamycin preparation. (*Modern Drugs*, November 1958, pp. 420-421.)
- Kantrex intramuscular for systemic infections. (*J. Texas State Society of American Medical Technologists*, January 1959, 5 : 1-14.)
- KARAFIN (L.), LAMBERTI (A.J.), SPAULDING (E.H.) and CONGER (K.B.). — Tetracycline with and without nystatin in therapy of acute urinary tract infections. (*J. Urol.*, June 1959, 81 : 790-794.)
- KAWAGUCHI (Y.). — Kanamycin in experimental mouse leprosy. (*Japan. J. Microb.*, January 1958, 2 (1) : 95-99.)
- KAWAGUCHI (Y.), KANAI (K.) and YANAGISAWA (K.). — Studies on kanamycin. V. Effect of kanamycin upon experimental mouse leprosy. (*Japan. J. Bacteriol.*, 1958, 13 (3) : 204-206 ; thru : *Biological Abstracts*, April 16, 1959, 33 : 22744.)
- KNIGHT (V.). — The present staphylococcal problem. (*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, September 30, 1958, 76 (Art. 2) : 274-276.)

- KUNIN (C.M.) and FINLAND (M.). — Susceptibility and cross resistance of bacteria to streptomycin, neomycin, paromomycin and kanamycin. (*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, September 30, 1958, 76 (Art. 2) : 42-43.)
- KUNIN (C.M.), WILCOX (C.), NAJARIAN (A.) and FINLAND (M.). — Susceptibility and cross-resistance of bacteria to four related antibiotics: kanamycin, paromycin, neomycin and streptomycin. (*Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, November 1958, 99 : 312-316.)
- LAMOY (G.V.) and LANNON (J.H.). — A modified two-point turbidimetric assay for kanamycin. (*Antibiotics Ann.*, 1958-1959, pp. 790-795.)
- LATTIMER (J.K.), SENECCA (H.), ZINSSER (H.H.) and TROC (O.). — Increasing seriousness of resistant urinary infections with aerobacter aerogenes; current effectiveness of kanamycin. (*J. Am. Med. Assoc.*, June 20, 1959, 170 : 938.)
- LARKIN (R.). — Side-effects of tetracycline alone and of tetracycline with nystatin. (*Lancet*, June 13, 1959, 1 : 1228-1229.)
- LEPPER (M.H.) and RILEY (H.D., Jr.). — Antimicrobial agents. Summary of a round table discussion. (*Pediatrics*, June 1959, 23 : 1192-1198.)
- LUTZ (A.), WITZ (M.) et SCHAEFFER (A.). — Recherches sur l'évolution de la résistance de germes du genre *proteus* aux antibiotiques usuels de 1950 à 1958. L'action *in vitro* de la novobiocine, de la kanamycine, de la nitrofurantoïne et des sulfamides. (*Ann. Inst. Pasteur*, octobre 1958, 95 : 413-423.)
- MAEDA (K.), MURASE (M.), MAWATARI (H.) and UMEZAWA (H.). — Degradation studies on kanamycin. (*J. Antibiotics (Japan) (Ser. A)*, March 1958, 11 (3) : 73-76.)
- Structure studies on kanamycin. (*J. Antibiotics (Japan) (Ser. A)*, July 1958, 11 (4) : 163-165.)
- MAEDA (K.), UEDA (M.), YAGISHITA (K.), KAWAJI (S.), KONDO (S.), MURASE (M.), TAKEUCHI (T.), OKAMI (Y.) and UMEZAWA (H.). — Studies on kanamycin. (*J. Antibiotics (Japan) (Ser. A)*, September 1957, 10 (5) : 228-231.)
- MANN (C.H.). — Misuse of drugs. (*J. Am. Med. Assoc.*, October 11, 1958, 168 : 814.)
- MARMELL (M.) and PRIGOT (A.). — Observations on the treatment of acute gonococcal urethritis in the male with intramuscular kanamycin. (*Antibiotics Ann.*, 1958-1959, pp. 804-805.)
- MORIKUBO (Y.). — Bacteriological studies on kanamycin. I. (*J. Antibiotics (Japan) (Ser. A)*, September 1958, 11 : 171-180.)
- MORIKUBO (Y.). — Bacteriological studies on kanamycin. II. (*J. Antibiotics (Japan) (Ser. A)*, September 1958, 11 : 181-186.)
- MORIKUBO (Y.), YAMAZAKI (S.), TAKEUCHI (T.), HIKIJI (T.) and UMEZAWA (H.). — Inhibition of the bacteriostatic effect of kanamycin by brain. (*J. Antibiotics (Japan) (Ser. A)*, janv. 1959, 12 : 24-5.)

- Cross resistance relation between streptomycin and kanamycin in *E. coli* and mycobacterium 607. (*J. Antibiotics* (Japan) (Ser. A.), January 1959, 12: 28-29.)
- NAUNTON (R.F.) and WARD (P.H.). — Ototoxicity of kanamycin sulfate in the presence of compromised renal function. (*A.M.A. Arch. Otolaryngol.*, April 1959, 69: 398-399.)
- New antibiotic treats mental disorder. (*N.A.R.D. Journal*, September 1, 1958, 80: 10.)
- New therapy found active against staph. (*Scope Weekly*, July 23, 1958, 3: 1 and 4.)
- OGAWA (H.) and ITO (T.). — Chemistry of kanamycin. I. Degradation products of kanamycin. (*J. Antibiotics* (Japan) (Ser. A), November 1957, 10 (6): 267.)
- OGAWA (H.), ITO (T.), INOUE (S.) and KONDO (S.). — Chemistry of kanamycin. II. The degradation compound «B» of kanamycin. (*J. Antibiotics* (Japan) (Ser. A), March 1958, 11 (3): 70-71.)
- Chemistry of kanamycin. III. The degradation compound «C» of kanamycin. (*J. Antibiotics* (Japan) (Ser. A), March 1958, 11 (3): 72.)
- Chemistry of kanamycin. IV. The configuration of the compound «C». (*J. Antibiotics* (Japan) (Ser. A), July 1958, 11 (4): 166-168.)
- OGAWA (H.), ITO (T.), KONDO (S.) and INOUE (S.). — Chemistry of kanamycin. V. The structure of kanamycin. (*J. Antibiotics* (Japan) (Ser. A), July 1958, 11 (4): 169-170.)
- PATNODE (R.A.) and HUDGINX (P.C.). — Effect of kanamycin on mycobacterium tuberculosis *in vitro*. (*Am. Rev. Tuberc. Pulmonary Diseases*, July 1958, 78: 138-139.)
- PRIGOT (A.), SHIDLOVSKY (B.A.) and CAMPBELL (E.A.). — Intraperitoneal use of kanamycin as an adjunct in the therapy of established peritonitis and peritoneal contamination. (*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, September 30, 1958, 76 (Art. 2): 204-211.)
- Probing the fermentation chemical future. (Pasteur Fermentation Centennial.) (*Chem. Week.*, November 30, 1957, 81: 65-66.)
- RALEIGH (J.W.). — Highlights of the 18th Veterans Administration — Armed Forces Conference on the Chemotherapy of Tuberculosis. (*Antibiotics and Chemotherapy*, April 1959, 9: 238-243.)
- RAYBAUD (A.). — La Kanamycine dans les maladies infectieuses. (*Provence Médicale*, septembre 1959.)
- RILEY (H.D.). — Report kanamycin often life-saving in variety of ills. (*Drug Trade News*, November 3, 1958, 33: 58.)
- RILEY (H.D., Jr.). — Kanamycin in staphylococcal and other infections of infancy and childhood. (*Antibiotics Ann.*, 1958-1959, pp. 623-627.)

- ROTHROCK (J.W.), GOEGELMAN (R.T.) and WOLF (F.J.). — 3 components: kanamycins A, B and C. (*American Druggist*, October 20, 1958, 138: 34.)
- A resin chromatographic analysis for kanamycin mixtures. (*Antibiotics Ann.*, 1958-1959, pp. 796-803.)
- ROTHSTEIN (E.). — The seventeenth Veterans Administration — Armed Forces conference on the Chemotherapy of Tuberculosis. (*New Engl. J. Med.*, June 12, 1958, 258: 1199-1204.)
- The 18th Veterans Administration — Armed Forces conference on the Chemotherapy of Tuberculosis. (*New Engl. J. Med.*, June 25, 1959, 260: 1319-1321; see p. 1320 for kanamycin.)
- RUIZ SANCHEZ (F.) and RUIZ SANCHEZ (A.). — Kanamycin in anthrax, typhoid, paratyphoid, and brucellosis. (*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, September 30, 1958, 76 (Art. 2): 235-241.)
- RUIZ SANCHEZ (F.), RUIZ SANCHEZ (A.), GRANDA (E.N.), WHITE (A.), SEAT (S.), BRACKEN (E.) and KNIGHT (V.). — Treatment of chronic amebiasis, brucellosis and other infections with kanamycin. (*Antibiotics Ann.*, 1958-1959, pp. 725-735.)
- RUSSO (J.J.) and MOUNTAIN (C.). — Evaluation of kanamycin in the local treatment of pyodermias. (*Antibiotics Ann.*, 1958-1959, p. 605.)
- RUTENBURG (A.M.), KOOTA (G.M.) and SCHWEINBURG (F.B.). — The efficacy of kanamycin in the treatment of surgical infections. (*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, September 30, 1958, 76 (Art. 2): 348-362.)
- SCHIRGER (A.), MARTIN (W.G.) and NICHOLS (D.R.). — Antibiotic therapy: clinical application of available agents. (*General Practitioner*, February 1959, 19: 102-108.)
- SCHMITZ (H.), FARDIG (O.B.), O'HERRON (F.A.), ROUSCHE (M.A.) and HOOPER (I.R.). — Kanamycin, III. Kanamycin B. (*J. Am. Chem. Soc.*, June 5, 1958, 80: 2911-2913.)
- SCHWARTZ (W.S.). — Kanamycin in the treatment of pulmonary tuberculosis. (*Conference on the Chemotherapy of Tuberculosis*, 18th, Transactions, February 1959, pp. 343-351.)
- SHAPIRO (M.) and HYDE (L.). — Kanamycin in pulmonary tuberculosis. (*Antibiotics Ann.*, 1958-1959, pp. 708-710.)
- SHIDLOVSKY (B.A.) and PRIGOT (A.). — Kanamycin used alone and in combination with erythromycin for intestinal antisepsis. (*Antibiotics Ann.*, 1958-1959, pp. 774-778.)
- SIMPSON (D.G.), NASH (E.S.), RILEY (E.A.), JONES (J.M.) and McCLEMENT (J.H.). — Kanamycin in the treatment of pulmonary tuberculosis. (*Conference on the Chemotherapy of Tuberculosis*, 18th, Transactions, February 1959, pp. 335-338.)
- SLOTKIN (E.A.). — Infections of the urinary tract. (*Postgrad. M.*, April 1959, 25: 433-436.)

- Staph infections hit by kanamycin. (*Drug Trade News*, July 28, 1958, 33: 45 and 62.)
- STEENKEN (W., Jr.), MONTALBINE (V.) and THURSTON (J.R.). — The antituberculous activity of kanamycin *in vitro* and in the experimental animal (guinea pig). (*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, September 30, 1958, 76 (Art. 2) : 103-108.)
- The antituberculous activity of kanamycin *in vitro* and in the experimental animal (guinea pig). (*Am. Rev. Tuberc. Pulmonary Diseases*, January 1959, 79: 66-71.)
- STENLAKE (J.B.). — A survey on antibiotics. (*Chemist and Druggist*, May 23, 1959, 171: 563-564.)
- TAKEUCHI (T.), HIKIJI (T.), NITTA (K.), YAMAZAKI (S.), ABE (S.), TAKAYAMA (H.) and UMEZAWA (H.). — Biological studies on kanamycin. (*J. Antibiotics* (Japan) (Ser. A), May 1957, 10 (3) : 107-114.)
- TAKEUCHI (T.), NOMURA (T.), T. WAKAZAWA (T.), HIKIJI (T.), YAMAZAKI (S.), NITTA (K.), SHIMIZU (Y.), TAKAYAMA (H.) and UMEZAWA (H.). — Studies on chronic toxicity of kanamycin. (*J. Antibiotics* (Japan) (Ser. A), September 1958, 11: 207-211.)
- THURMAN (W.G.) and PLATOU (R.V.). — Some experiences with kanamycin in the treatment of salmonella and shigella infections. (*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, September 30, 1958, 76 (Art. 2) : 230-234.)
- Kanamycin in pediatric infections. (*Antibiotics Ann.*, 1958-1959, pp. 806-810.)
- TIMMERMAN (J.C.), LONG (J.P.) and PITTINGER (C.B.). — Neuromuscular blocking properties of various antibiotic agents. (*Toxicology and Applied Pharmacology*, May 1959, 1: 299-304.)
- TISCH (D.E.), HUFTALEN (J.B.) and DICKISON (H.L.). — Pharmacological studies with kanamycin. (*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, September 30, 1958, 76 (Art. 2) : 44-65.)
- UMEZAWA (H.), UEDA (M.), MAEDA (K.), YAGISHITA (K.), KONDO (S.), OKAMI (Y.), UTAHARA (R.), OSATO (Y.), NITTA (K.) and TAKEUCHI (T.). — Production and isolation of a new antibiotic, kanamycin. (*J. Antibiotics* (Japan) (Ser. A), September 1957, 10 (5) : 181-188.)
- UMEZAWA (H.). — Kanamycin seen effective for Tb. (*Drug Trade News*, December 2, 1957, 32: 61.)
- UMEZAWA (S.), ITO (Y.) and FUKATSU (S.). — The partial structure of kanamycin. (*J. Antibiotics* (Japan) (Ser. A), May 1958, 11 (5) : 120-121.)
- Studies on kanamycin. II. Structural evidence for mono-o-methyl-deosy-streptamine. (*J. Antibiotics* (Japan) (Ser. A), July 1958, 11 (4) : 162.)
- UMEZAWA (H.). — Kanamycin: its discovery. (*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, September 30, 1958, 76 (Art. 2) : 20-26.)
- VIGNERON (A.). — La Kanamycine en urologie. (*La Revue Médicale Française*, juin 1959, n° 6.)

- WAISBREN (B.A.). — Staphylococcal infections. (*Modern Med.*, November 1, 1958, 26: 61.)
- WEISS (W.), EISENBERG (G.M.) and FLIPPIN (H.F.). — Kanamycin in pulmonary tuberculosis. (*Antibiotics Ann.*, 1958-1959, pp. 711-712.)
- Kanamycin in pulmonary tuberculosis. (*Conference on Chemotherapy of Tuberculosis*, 18th, Transactions, February 1959, p. 343.)
- WELCH (H.), WRIGHT (W.W.), WEINSTEIN (H.I.) and STAFFA (W.). — *In vitro* and pharmacological studies with kanamycin. (*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, September 30, 1958, 76 (Art. 2): 66-80.)
- WHITE (A.) and KNIGHT (V.). — Kanamycin: pharmacological, microbiological, and clinical observations. (*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, September 30, 1958, 76 (Art. 2): 277-278.)
- WINFIELD (M.), CRISP (G.O.), MAXWELL (M.H.) and KLEEMAN (C.R.). — Nephrotoxic effects of kanamycin: a preliminary report. (*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, September 30, 1958, 76 (Art. 2): 140-148.)
- WRIGHT (K.), RENZETTI (A.), LUNN (J.), BUNN (P.), JOHNSON (D.), KRAJRYAK (O.). — Kanamycin: a new tuberculostatic agent. (*Abstract of paper presented at the annual meeting of the American Trudeau Society*, May 18-23, 1958; thru: *Am. Rev. Tuberc. Pulmonary Diseases*, August 1958, 78: 286.)
- WRIGHT (K.). — Anti-TB drug reported similar to streptomycin. (*Sci. News Letter*, May 31, 1958, 73: 344.)
- Kanamycin found effective therapy for tuberculosis. (*Medical News*, June 9, 1958, 4: 1 and 6.)
- WRIGHT (K.W.), RENZETTI (A.D. Jr.), LUNN (J.) and BUNN (P.). — Observation on the use of kanamycin in patients in a tuberculosis hospital. (*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, September 30, 1958, 76 (Art. 2): 157-162.)
- Observations on the administration of kanamycin to patients with tuberculosis. (*Am. Rev. Tuberc. Pulmonary Diseases*, January 1959, 79: 72-77.)
- YANAGISAWA (K.) and SATO (N.). — Studies on kanamycin, a new antibiotic against tubercle bacilli. I. Effect on virulent tubercle bacilli *in vitro* and in mice. (*J. Antibiotics (Japan)* (Ser. A), November 1957, 10 (6): 233-235.)
- YANAGISAWA (K.), KANAI (K.) and TACHIBANA (T.). — Studies on kanamycin, a new antibiotic against tubercle bacilli. II. A preliminary guinea pig experiment. (*J. Antibiotics (Japan)* (Ser. A), November 1957, 10 (6): 236-241.)
- YANAGISAWA (K.), KANAI (K.) and IWASAKI (T.). — Kanamycin in experimental guinea pig tuberculosis infected with various drug resistant tubercle bacilli. (*Annual Report Japanese Association for Tuberculosis*, 1958, n° 3: 82-94.)
- YANAGISAWA (K.) and KANAI (K.). — Studies on kanamycin. IV. Effect of kanamycin on experimental tuberculosis of guinea pigs infected with the strains resistant to various drugs. (*Japan. J. Bacteriol.*, 1958, 13 (2): 95-100.)
- YANAGISAWA (K.), KANAI (K.), KATSUYAMA (S.), NAKAJIMA (M.), MAEDA (T.) and MARIYAMA (Y.). — Therapeutic effect of kanamycin upon advanced expe-

- rimental tuberculosis of guinea pigs. (*Japan. J. Med. Sci. and Biol.*, April 1958, 11 (1-2) : 85-86.)
- YANAGISAWA (K.) and KANAI (K.). — Kanamycin in experimental guinea pig tuberculosis. (*Abstract of paper presented at the annual meeting of the American Trudeau Society*, May 18-23, 1958 ; thru : *Am. Rev. Tuberc. Pulmonary Diseases*, August 1958, 78 : 285.)
- YANAGISAWA (K.), KANAI (K.), SATO (N.), HASHIMOTO (T.) and TAKAHASHI (H.). — Effects of kanamycin in experimental tuberculosis of guinea pig. (*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, September 30, 1958, 76 (Art. 2) : 88-102.)
- YOW (M.D.) and WOMACK (G.K.). — The use of kanamycin in a staphylococcal epidemic in infants and children. (*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, September 30, 1958, 76 (Art. 2) : 363-371.)
- YOW (E.M.) and MONZON (O.T.). — Laboratory and clinical evaluation of kanamycin in resistant bacterial infections. (*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, September 30, 1958, 76 (Art. 2) : 372-390.)
- YOW (E.M.), YOW (M.D.), WOMACK (G.K.), SAKUMA (T.) and MONZON (O.T.). — The management of hospital-acquired staphylococcal infections. (*A.M.A. Arch. Internal Med.*, December 1958, 102 : 948-959.)
- YOW (E.M.) and MONZON (O.T.). — The current status of kanamycin therapy. (*Antibiotics Ann.*, 1958-1959, pp. 736-743.)
- YOW (E.M.). — Kanamycin : panel discussion. (*Antibiotics Ann.*, 1958-1959, p. 1059.)
- YOW (M.D.), DESMOND (M.M.) and NICKEY (L.N.). — The antibiotic management of staphylococcal disease in infants and children. (*Southern Med. J.*, April 1959, 52 : 392-400.)
- The management of staphylococcal disease in infants and children. (*J. Pediat.*, April 1959, 54 : 409-428.)
- YOW (E.M.). — Kanamycin. (*Practitioner*, June 1959, 182 : 759-764.)
-

TABLE DES MATIÈRES

LA KANAMYCINE	1
— <i>Propriétés physico-chimiques</i>	1
— <i>Dosage</i>	2
— <i>Toxicité aiguë</i>	2
— <i>Toxicité chronique</i>	2
— <i>Résorption — Diffusion — Elimination</i>	3
— <i>Activité anti-bactérienne</i>	4
— <i>Tolérance</i>	9
— <i>Voies d'administration</i>	10
ETUDE CLINIQUE	13
— <i>Urologie</i>	13
— <i>Gynécologie</i>	16
— <i>Oto-rhino-laryngologie</i>	18
— <i>Pneumophthisiologie</i>	21
— <i>Pédiatrie</i>	25
— <i>Brucellose</i>	27
— <i>Tableau récapitulatif des observations</i>	31
CONCLUSIONS	35
BIBLIOGRAPHIE	37

